

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ТРАВМАТОЛОГІЇ ТА
ОРТОПЕДІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ГОЛЮК ЄВГЕН ЛЕОНТІЙОВИЧ

УДК [616.728.2/.3-007.2:616.718.4/.6-002.4]:617-089.844:616-089.819:616-018.1"712.4" (043.3)

**РЕГЕНЕРАТИВНІ ІНТЕРВЕНЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ ПРИ
ОСТЕОАРТРОЗІ ТА АСЕПТИЧНОМУ НЕКРОЗІ КУЛЬШОВОГО ТА
КОЛІННОГО СУГЛОБІВ
(клініко-експериментальне дослідження)**

14.01.21 – травматологія та ортопедія (222 – Медицина)
22 – Охорона здоров'я

Реферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук



Київ–2025

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Державній установі «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України»

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Безсмертний Юрій Олексійович,
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова, завідувач відділу реабілітації
науково-дослідного інституту реабілітації осіб з
інвалідністю

доктор медичних наук, професор
Мовчан Олександр Степанович,
Національний університет охорони
здоров'я України ім. П.Л. Шупика, професор кафедри
ортопедії і травматології

доктор медичних наук, старший науковий співробітник
Салютін Руслан Вікторович,
Державна установа «Національний науковий
центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова»
Національної академії медичних наук України,
медичний директор

Захист відбудеться «20» травня 2025 року о 12-ій годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.606.01 Державної установи «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України» за адресою: 01601, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України» за адресою: 01601, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27

Учений секретар докторської ради Д 26.606.01

Олексій ДОЛГОПОЛОВ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Регенеративна ортопедія вважається досить «молодим» та інноваційним напрямком. Її історія бере свій відлік з початку минулого сторіччя. У 1905 році німецький хірург відомого лікарняного комплексу «Charite» (Берлін, Німеччина) Август Бір, який був одним з основоположників німецької хірургії, вперше описав вдале застосування аутогемотерапії у пацієнта з переломом, який не зростався. Цей метод можна вважати прототипом сучасних регенеративних технологій.

Останні досягнення в галузі біотехнологій та регенеративної медицини значно розширили спектр застосування біотехнологічних продуктів, зокрема у травматології та ортопедії. Наразі джерелом клітинних і тканинних продуктів для лікування захворювань та травм опорно-рухового апарату є жирова тканина і кістковий мозок. Це одні з найбільш доступних джерел мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин (ММСК) в дорослому організмі (Eder C et al., 2020; Deng Z et al., 2022). Тому обговорення перспектив та ефективності використання отриманих з них біотехнологічних продуктів для лікування остеоартрозу та асептичного некрозу кульшового та колінного суглобів є досить актуальним. Найчастіше в клінічній практиці сьогодні застосовуються концентрати з кісткового мозку та жирової клітковини, які містять ММСК, але дедалі частіше застосовуються виділені з них культивовані клітини. Відомі сьогодні медикаментозні засоби для лікування остеоартрозу (ОА) спрямовані насамперед, на зменшення больового синдрому, пригнічення запалення та покращення структури і трофіки хряща. Оперативні втручання, рекомендовані пацієнтам з остеоартрозом, також не передбачають регенерації тканин опорно-рухового апарату (Arden N. et al., 2014). Саме тому розробка і впровадження новітніх ефективних технологій лікування та профілактики прогресування остеоартрозу є актуальним завданням сучасної ортопедії. Частота та поширеність асептичного некрозу (АН) в більшості країн вивчені недостатньо. За даними різних авторів, він зустрічається у 1,4-4,7% пацієнтів з патологією кульшового суглоба. Понад 10% від загальної кількості ендопротезувань кульшового суглоба спричинені його наслідками (Graham P. et al., 2020).

Регенеративна інтервенційна ортопедія – це напрямок, який розвивається саме завдяки поєднанню досягнень сучасної регенеративної медицини та методик візуалізації (Williams CJ. et al., 2022). Регенеративні інтервенційні технології - це своєрідний «міст» між традиційними консервативними методиками лікування та хірургічними втручаннями.

З огляду на це, заплановане нами дослідження є актуальним як з теоретичної, так і з практичної точок зору, а очікувані результати — це значний внесок у розвиток травматології та ортопедії, медичної науки загалом.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Дослідження проведені в межах виконання планових науково-дослідних робіт відділу реконструктивної ортопедії та травматології дитячого та юнацького віку і науково-практичного центру регенеративної ортопедії та інноваційних біомедичних технологій ДУ «Національний інститут травматології та ортопедії НАМН України»: «Розробити заходи з лікування та профілактики синдрому фемороацетабулярного конфлікту у дітей та підлітків» (№ держреєстрації 0111U001988), «Розробити систему

профілактики та лікування розладів формування кульшового суглоба у дітей та підлітків зі спастичною формою дитячого церебрального паралічу» (№ держреєстрації 0114U003011), «Розробити систему прогнозування виникнення та перебігу і лікування юнацького епіфізеолізу головки стегнової кістки» (№ держреєстрації 0117U003014), «Розробити нові технології корекції осьових деформацій ділянки колінного суглоба у пацієнтів ріст яких триває» (№ держреєстрації 0119U003161), «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, наведені в дисертації, увійшли до роботи «Новітні методи застосування стовбурових клітин і біоінженерних технологій у регенеративній медицині», удостоєної Національної премії України імені Бориса Патона за 2021 рік.

Мета роботи - розробити персоналізований підхід до застосування регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів шляхом вдосконалення методології їх обстеження, визначення критеріїв якості та безпеки біотехнологічних продуктів та аналізу результатів їх клінічного впровадження.

Завдання, які необхідно було вирішити в роботі для досягнення поставленої мети:

1. Експериментально дослідити регенеративні ефекти аутологічних мінімально маніпульованих біотехнологічних продуктів *in vitro* на прикладі концентратів периферичної крові людини.
2. Розробити методологію обстеження донорів кісткової тканини для виготовлення скаффолдів.
3. Розробити методологію виготовлення кісткових скаффолдів для отримання біотехнологічних продуктів для регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів.
4. Дослідити в експерименті *in vitro* регенеративні властивості кісткових скаффолдів, отриманих за технологією госпітального кісткового банку.
5. Розробити критерії якості та безпеки аутологічних концентратів периферичної крові.
6. Розробити класифікацію мінімально маніпульованих біотехнологічних продуктів з периферичної крові.
7. Розробити критерії якості та безпеки мінімально маніпульованих біотехнологічних продуктів з аспірату кісткового мозку та жирової тканини, встановити оптимальний варіант для клінічного застосування.
8. Розробити нові біотехнологічні продукти, способи їх отримання та застосування у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів.
9. Розробити методологію обстеження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних інтервенційних технологій.
10. Розробити методику ультразвукової навігації при застосуванні регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів з остеоартрозом та

асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів.

11. Покращити методику внутрішньокісткового введення біотехнологічних продуктів у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів.

12. Розробити методологічні засади застосування регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів дитячого та підліткового віку з захворюваннями кульшового та колінного суглобів.

13. Розробити критерії якості та безпеки клінічного застосування регенеративних інтервенційних технологій.

14. Розробити класифікацію біотехнологічних продуктів для регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів, критеріїв їх якості та безпеки.

15. Проаналізувати результати застосування регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів з остеоартрозом кульшового та колінного суглобів.

16. Провести порівняльний аналіз результатів застосування регенеративних інтервенційних технологій та інших методів лікування у пацієнтів з остеоартрозом.

17. Проаналізувати результати застосування регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів з асептичним некрозом ділянки кульшового та колінного суглобів.

18. Розробити персоналізований підхід до застосування регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів.

Об'єкт дослідження - біотехнологічні продукти з аутологічної периферичної крові, аспірату кісткового мозку та жирової тканини, алогенні кісткові скаффолди, регенеративні інтервенційні технології зі застосуванням зазначених продуктів.

Предмет дослідження – біологічні та терапевтичні ефекти біотехнологічних продуктів та регенеративних інтервенційних технологій в експерименті *in vitro* та при клінічному застосуванні.

Методи дослідження. Використовували в роботі такі методи дослідження: загальноклінічний, лабораторний, мікробіологічний, інструментальні (рентгенологічний, ультразвуковий, магнітно-резонансна томографія), рентгенморфометричний, культуральний, статистичний.

Для *in vitro* дослідження характеристик біотехнологічних продуктів використовували такі лабораторні методи: проточну цитофлюориметрію для оцінки продукції внутрішньоклітинних реактивних форм кисню моноцитами периферичної крові та оцінки їх фагоцитарної активності, спектрофотометричний метод для оцінки продукції NO та аргіназної активності моноцитів периферичної крові, імуноферментний аналіз для дослідження вмісту TGF- β 1, метод зворотно-транскрипційної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі для дослідження експресії панелі мікроРНК у сироватці крові. Для дослідження регенеративних характеристик кісткових скаффолдів, а саме оцінки життєздатності клітин, використовували культуральний метод. Також використовували цей метод для розробки критеріїв якості та безпеки мінімально маніпульованих біотехнологічних продуктів з аутологічного аспірату кісткового

мозку. Імуноцитохімічний аналіз застосовували для визначення проліферативної активності клітин при їх співкультивуванні із скаффолдами. Загальний аналіз крові проводили для обстеження пацієнта та оцінки характеристик клітинних концентратів периферичної крові людини, мієлограму – для розробки критеріїв якості та безпеки мінімально маніпульованих біотехнологічних продуктів з аутологічного аспірату кісткового мозку. Серологічне дослідження крові (імунохроматографічний метод) використовували у пацієнтів – потенційних донорів кісткової тканини для дослідження на наявність інфекцій. Рентгенморфометричне дослідження використовували при виборі донорів головок стегнових кісток для виготовлення скаффолдів та для оцінки скелетної зрілості у пацієнтів дитячого та підліткового віку. Клінічне обстеження, анкетування за допомогою опитувальників якості життя та інструментальні методи дослідження (рентгенологічний, ультразвуковий, магнітно-резонансна томографія) використовували для діагностики, моніторингу перебігу та оцінки результатів лікування пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних інтервенційних технологій. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням методів описової та варіаційної статистики з визначенням $M \pm m$. Статистично достовірними вважали відмінності за умов $p \leq 0,05$.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено, що обробка моноцитів аутологічними препаратами Л-ЗТП (лейкоцитарна збагачена тромбоцитами плазма) і ПЗТ (плазма збіднена на тромбоцити) спричиняє їх протизапальну прорегенеративну метаболічну поляризацію ($p < 0,05$).

Вперше при дослідженні аутологічних тромбоконцентратів отримано такі результати: не виявлено статистично достовірної різниці між рівнем TGF- $\beta 1$ у збагаченій тромбоцитами плазмі між різними статями ($p = 0,04$), не встановлено залежності за вмістом TGF- $\beta 1$ у збагаченій тромбоцитами плазмі від віку пацієнтів ($p > 0,008$), відсутня достовірна різниця вмісту тромбоцитів у виготовлених препаратах від пацієнтів з підвищеним (понад $200 \cdot 10^6$ клітин/мл) та низьким (до $200 \cdot 10^6$ клітин/мл) первинним вмістом тромбоцитів у цільній крові.

Вперше деталізовано класифікацію аутологічних тромбоконцентратів за такими параметрами: концентрацією тромбоцитів, співвідношенням тромбоцити/лейкоцити, візуалізаційними характеристиками, а також критерії якості та безпеки клітинних форм аутологічних тромбоконцентратів: тромбоцитарний індекс аутологічного тромбоконцентрату (співвідношення початкової концентрації тромбоцитів у первинному аналізі крові пацієнта та концентрації тромбоцитів у біотехнологічному продукті), лейкоцитарний індекс аутологічного тромбоконцентрату (співвідношення початкової концентрації лейкоцитів у первинному аналізі крові пацієнта та концентрації тромбоцитів у біотехнологічному продукті), індекс лейкоцитарно-тромбоцитарного співвідношення аутологічного тромбоконцентрату (концентрації лейкоцитів та тромбоцитів у біотехнологічному продукті).

Вперше розроблено критерії якості та безпеки маломаніпульованих біотехнологічних продуктів з аспірату кісткового мозку та встановлено 3

варіанти аспірату: тип 1 – поліморфний (з наявністю клітин-попередників усіх типів в межах норми), тип 2 – поміноклітинний (з наявністю усіх типів клітин-попередників, але деякі з них нижче за норму), тип 3 – гіпоклітинний (з наявністю більшості типів клітин-попередників, деякі з них нижче за норму).

Вперше за результатами порівняльної оцінки впливу різних варіантів скаффолдів на життєздатність нормальних фібробластів людини встановлено, що найменш виражену антипроліферативну дію спричиняють скаффолди, створені на основі алогенного кісткового матриксу за технологією госпітального кісткового банку.

Вперше встановлено, що збагачена тромбоцитами плазма (ЗТП) покращує виживаність фібробластів і підвищує їх проліферативну активність, а модифікація 70% етиловим спиртом скаффолду із алогенного кісткового матриксу термічно обробленого за технологією госпітального кісткового банку підвищує його біосумісність по відношенню до фібробластів людини. Деліпідизація такого скаффолду в комплексі із ЗТП забезпечувала підвищення остеоіндуктивних властивостей матриксу, що може супроводжуватись покращенням їх регенеративних властивостей і пролонгацією отриманих терапевтичних ефектів.

Вперше за результатами визначення скелетної зрілості та епігенетичного дослідження, а саме мікроРНК 21, встановлено, що виникнення захворювань кульшового та колінного суглобів у пацієнтів дитячого та підліткового віку в період індукції пубертату є найкритичнішим з точки зору подальшого виникнення та прогресування остеоартрозу, тому застосування регенеративних інтервенційних технологій є доцільним уже в цьому періоді.

Вперше за результатами аналізу виготовлення та застосування біотехнологічних продуктів у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів розробили їх критерії якості та безпеки та встановили такі групи: лабораторні, до яких віднесли морфологічні (характеристика клітинного складу біотехнологічного продукту), морфогенетичні (характеризують білковий та цитокіновий склад), епігенетичні (характеризують фактори, які можуть вплинути на епігенетичні механізми регуляції), проліферативні або культуральні (характеризують потенціал клітинних компонентів продукту до росту та культивування), мікробіологічні (характеризують ризики інфекційного ураження продукту), візуалізаційні (візуальні характеристики продукту) та клінічні, які ми розділили на дві категорії: якість та безпека застосування продукту (побічні дії і ускладнення), якість та безпека введення продукту (сюди віднесли ультразвукову та рентгенологічну навігацію).

Практичне значення отриманих результатів. 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 (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: аутологічний

дозований концентрат тромбоцитів, який забезпечує рівномірний регенеративний ефект під час лікування, та комбінований біотехнологічний продукт для внутрішньокісткового введення на основі спеціально обробленого алогенного кісткового скаффолда та гіперконцентрованої збагаченої тромбоцитами плазми. Розроблено спосіб лікування остеоартрозу та асептичного некрозу кульшового та колінного суглобів за допомогою внутрішньокісткового введення біотехнологічних продуктів на основі алогенних кісткових скаффолдів та аутологічних концентратів периферичної крові, аспірату кісткового мозку та жирової тканини. Розроблено навігатор для оптимізації внутрішньокісткового введення біотехнологічних продуктів пацієнтам з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів. Розроблено ультразвукові доступи до структур колінного та кульшового суглобів для регенеративних інтервенційних процедур у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом. Розроблено методологію обстеження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних інтервенційних технологій. Розроблено методологію застосування регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів дитячого та підліткового віку зі захворюваннями кульшового та колінного суглобів. На підставі аналізу клінічних результатів розроблено персоналізований підхід до застосування регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів.

Результати роботи впроваджено у практику в науково-практичному центрі регенеративної ортопедії та інноваційних біомедичних технологій, відділі мікрохірургії та реконструктивно-відновної хірургії верхньої кінцівки, відділі реконструктивної ортопедії та травматології дитячого та юнацького віку ДУ «Національний інститут травматології та ортопедії НАМН України», ортопедичному відділенні КНП «Київська міська клінічна лікарня №12» та КНП «Дрогобицька міська лікарня №1» Дрогобицької міської ради.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною завершеною науковою працею автора. Робота виконана в науково-практичному центрі регенеративної ортопедії та інноваційних біомедичних технологій та відділі реконструктивної ортопедії та травматології дитячого та юнацького віку ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України». Автором особисто обрано і обґрунтовано ідею, тематику та дизайн дисертаційної роботи, проведено аналіз літературних джерел відповідно до сучасних уявлень про застосування регенеративних технологій в ортопедичній практиці, зокрема при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів, сформульовано мету, основні завдання роботи, необхідний обсяг експериментальних досліджень.

Дисертант самостійно розробив основні положення методології обстеження пацієнтів, методики забору біологічного матеріалу для виготовлення біотехнологічних продуктів, протоколи їх виготовлення та критерії якості й безпеки, провів аналіз даних клінічних спостережень та клініко-інструментальних досліджень. Автор брав безпосередню участь у плануванні лікувальної тактики й інтервенцій пацієнтам усіх груп спостереження. Переважна кількість пацієнтів основних груп проліковані дисертантом особисто.

За участю співавторів проведено діагностичні процедури, дослідження, розрахунки, експерименти, результати яких відображені в спільних публікаціях.

За результатами досліджень автором визначено основні положення наукової новизни дисертаційної роботи, її теоретичне та практичне значення для фундаментальної науки та клінічної практики. Експериментальні дослідження, методологічні та концептуальні засади застосування регенеративних інтервенційних технологій, нові методики та технології отримання біотехнологічних продуктів та їх застосування були проведені та розроблені спільно зі співавторами опублікованих робіт.

Експериментальне дослідження *in vitro* ефектів тромбоконтратів на метаболізм моноцитів аутологічної периферичної крові людини проводили спільно зі співробітниками кафедри мікробіології та імунології ННЦ «Інститут біології та медицини» КНУ ім. Т.Г. Шевченка (зав. кафедрою докт. біол. наук, професор Л.М. Сківка), експериментальне дослідження визначення рівня TGF- β 1 у збагаченій тромбоцитами плазмі у пацієнтів із захворюваннями та травмами опорно-рухового апарату та дослідження якісних характеристик скаффолдів, виготовлених за технологією госпітального кісткового банку *in vitro* проводили спільно зі співробітниками відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту експериментальної патології онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (докт. біол. наук, ст. досл. Н.О. Безденежних та канд. біол. наук, ст. досл. О.О. Лихова), а дослідження мікроРНК зі завідувачкою лабораторії механізмів медикаментозної резистентності того ж інституту докт. біол. наук, проф. Н.Ю. Лук'яною. Дослідження вмісту клітин крові в лейкоцитвмісній та збідненій лейкоцитами плазмі з концентратом тромбоцитів у пацієнтів із патологією опорно-рухового апарату проводилося зі співробітниками лабораторії біохімії сполучної тканини та клінічних аналізів ДУ «ІТО НАМН України» (завідувач докт. біол. наук, проф. О.М. Магомедов). Аналіз мієлограм проводився спільно зі співробітницею ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» канд. мед. наук Г.С. Стародуб. Розробка ультразвукових доступів до кульшового та колінного суглобів проводилася спільно зі завідувачкою відділу функціональної діагностики ДУ «ІТО НАМН України», докт. мед. наук О.Г. Гайко та завідувачкою відділенням функціональної діагностики, докт. філософії Л.І. Климчук; дослідження критеріїв якості та безпеки біотехнологічних продуктів з аспірату кісткового мозку проводилося спільно зі співробітниками Інституту генетичної та регенеративної медицини ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені М.Д. Стражеска»: завідувачем лабораторії клітинних та тканинних культур, докт. мед. наук, ст. наук. співроб. В.М. Кириком та канд. біол. наук, ст. наук. співроб. Д.О. Зубовим. Методологічні засади застосування регенеративних технологій у пацієнтів дитячого та підліткового віку розроблено спільно зі завідувачем відділом реконструктивної ортопедії та травматології дитячого та юнацького віку ДУ «ІТО НАМН України», докт. мед. наук В.В. Філіпчуком. Методику виготовлення скаффолдів за технологією госпітального кісткового банку розроблено спільно з акад. НАМН України, докт. мед. наук, проф. Г.В. Гайком та завідувачем відділу захворювань суглобів у дорослих ДУ «ІТО НАМН України», докт. мед. наук,

проф. С.І. Герасименком.

Спільно з член-кореспондентом НАМН України, докт. мед. наук, проф. С.С. Страфуном було розроблено класифікації біотехнологічних продуктів та концептуальні засади персоналізованого підходу до застосування регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів.

Апробація результатів дисертації. Загальна кількість доповідей – 37. Основні результати дисертаційного дослідження були оприлюднені на: XVI з'їзді ортопедів-травматологів України (Харків, 2016); засіданнях вченої ради ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (2015-2024); Міжнародній конференції «Актуальні питання сучасної пластичної хірургії, естетичної медицини та дерматології» (Одеса, 2015); XXV Symposium Sekcji Ortopedii Dziecięcej Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego (Zakopane, Poland, 2015); The 2-nd MEPOS Annual Meeting (Dubai, UAE, 2015); 37-th SICOT Orthopedic World Congress (Rome, Italy, 2016); 12-th Congress of the European Hip Society (Munich, Germany, 2016); XVII з'їзді ортопедів-травматологів України (Київ, 2016); 2-nd International scientific conference “Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21-st century” (Київ, 2016); Innovative technology in medicine our experience of Poland and Ukraine (Lublin, Poland, 2017); Міжнародній науково-практичній конференції «Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку» (Львів, 2017); Міжнародній конференції «Регенеративні технології в сучасній медицині» (Одеса, 2017); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні напрями в генетичній та регенеративній медицині» (Київ, 2017); VI Міжнародному медичному конгресі (Київ, 2017); IX Міжнародному медичному форумі «Інновації в медицині – здоров'я нації» (Київ, 2017); Orthopedic and Traumatology Eastern Convention (Poznan, Poland, 2018); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Нові технології в ортопедії та травматології» (Одеса, 2018); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання трансплантації органів та тканин» (Запоріжжя, 2018); XVIII з'їзді ортопедів-травматологів України (Івано-Франківськ, 2019); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання травматології та остеосинтезу» (Вінниця, 2019); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики» (Київ, 2019); виступі в рамках офіційного візиту делегації НАМН України в КНР (Шеньчжень, 2019); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Регенеративні технології в травматології та ортопедії» (Київ, 2021); VIII Національному конгресі ревматологів України з міжнародною участю (Київ, 2021); Симпозіумі з міжнародною участю «Сучасні технології медичного матеріалознавства і ортобіології» (Київ, 2022); Наукових читаннях імені професора Є.Т. Скляренка «Впровадження наукових розробок в практику охорони здоров'я» (Київ, 2022); виступі на Президії НАН України (Київ, 2022); Симпозіумі з міжнародною участю «Сучасні технології медичного матеріалознавства і ортобіології» (Київ, 2023); Наукових читаннях імені професора Є.Т. Скляренка «Впровадження наукових розробок в практику охорони здоров'я» (Київ, 2023); Науково-практичній конференції «Сучасні

регенеративні технології в лікуванні травм та захворювань опорно-рухового апарату» (Київ, 2023); Першій фаховій школі з регенеративної ортопедії (Східниця, 2023); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання хірургії верхньої кінцівки» (Яремче, 2024); SCAR Conference 3.0 (Київ, 2024); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Нейроортопедія нижньої кінцівки у дітей. Погляд невролога та ортопеда» (Чернівці, 2024); Симпозіумі з міжнародною участю «Сучасні технології медичного матеріалознавства і ортобіології» (Київ, 2025).

Публікації. Результати проведених досліджень за темою дисертації висвітлено у 74 друкованих роботах, з яких 16 статей у наукових фахових виданнях України, 11 статей у виданнях, що входять до наукометричної бази Scopus (8 статей – у виданнях Q4, 3 статті – у виданнях Q3). Опубліковано 34 тези доповідей, отримано 11 деклараційних патентів України, здійснено 29 усних та 8 стендових доповідей, зроблено 2 нововведення, отримано 2 акти впровадження, опубліковано методичні рекомендації, зареєстровано 2 технології.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою і складається зі 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, 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 та концептуальні засади застосування регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового й колінного суглобів. Розділ 8 присвячений узагальненню та обговоренню результатів дослідження.

Загальний обсяг дисертації складає 456 сторінок друкованого тексту, зокрема 327 сторінок основного тексту, 38 таблиць і 189 рисунків. Список використаних джерел містить 402 посилання.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Дослідження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних інтервенційних технологій розділили на два напрями – експериментальний та клінічний (рис. 1):



Рис. 1 – Дизайн дослідження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних інтервенційних технологій.

Загальну групу дослідження склали 1640 пацієнтів. Структура груп дослідження: експериментальне *in vitro* дослідження – 47 пацієнтів, остеоартроз кульшового та колінного суглобів – 485 пацієнтів, асептичний некроз кульшового та колінного суглобів – 182 пацієнта, виготовлення кісткових скаффолдів – 640 пацієнтів, розробка методології застосування регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів дитячого та підліткового віку – 286 пацієнтів.

Експериментальне *in vitro* дослідження відбувалося за такими напрямками: дослідження регенеративних ефектів Л-ЗТП та ПЗТ на метаболізм моноцитів аутологічної периферичної крові людини, визначення рівня TGF- β 1 в збагаченій тромбоцитами плазмі у пацієнтів із захворюваннями та травмами опорно-рухового апарату, визначення вмісту клітин крові в лейкоцитвмісній та збідненій лейкоцитами плазмі з концентратом тромбоцитів у пацієнтів із патологією опорно-рухового апарату та регенеративних властивостей кісткових скаффолдів.

Результати дослідження та їх обговорення. При експериментальному *in vitro* дослідженні встановлено, що обробка моноцитів аутологічними препаратами лейкоцитарної збагаченої тромбоцитами плазми (Л-ЗТП) та плазми збідненої на тромбоцити (ПЗТ) викликає збільшення кількості ендоцитуючих клітин у 1,4 та 2,1 разів відповідно. Інтенсивність фагоцитозу моноцитів, інкубованих з ПЗТ, була більшою в 2,5 рази порівняно з контролем. Натомість,

істотних змін цього показника для клітин інкубованих з Л-ЗТП не спостерігали (рис. 2).

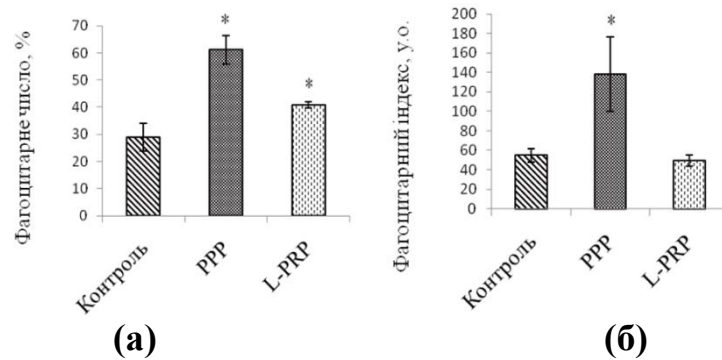


Рис. 2 – Фагоцитарне число (а) та інтенсивність фагоцитозу (б) моноцитів периферичної крові здорових донорів (n=3) після впливу ПЗТ та Л-ЗТП *in vitro*. Примітки: * – достовірність відмінності показників клітин, інкубованих з ПЗТ та Л-ЗТП порівняно з необробленими клітинами, $p \leq 0,05$.

Продукція активних метаболітів кисню та азоту асоціюється з цитотоксичною та антимікробною активністю мононуклеарних фагоцитів. За результатами наших досліджень рівень продукції внутрішньоклітинних РФК в клітинах, культивованих з Л-ЗТП та ПЗТ, був нижчим у 4,6 та 3,7 разів відповідно порівняно з аналогічним показником необроблених клітин (рис. 3).

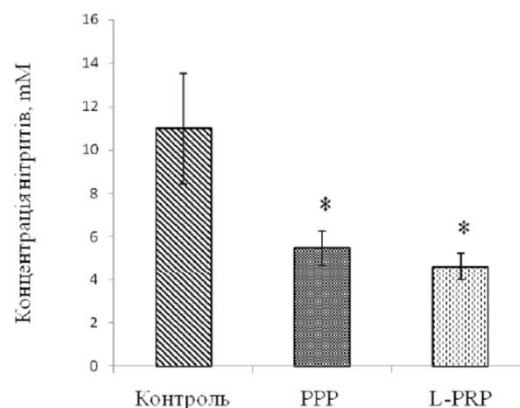


Рис. 3 – Вплив ПЗТ та Л-ЗТП на продукцію внутрішньоклітинних реактивних форм кисню моноцитами периферичної крові здорових донорів (n=3) *in vitro*. Примітки: * – достовірність відмінності показників клітин, інкубованих з ПЗТ та Л-ЗТП порівняно з необробленими клітинами, $p \leq 0,05$.

Зниження оксидативного метаболізму після обробки моноцитів аутологічними препаратами Л-ЗТП (L-PRP) і ПЗТ (PPP) свідчить на користь зсуву їх метаболізму у бік протизапального профілю.

Спрямованість метаболізму аргініну – один з визнаних маркерів метаболічної спрямованості мононуклеарних фагоцитів. За результатами наших досліджень аргіназна активність у клітинах інкубованих з Л-ЗТП та ПЗТ була вищою, порівняно з необробленими клітинами (рис. 4).

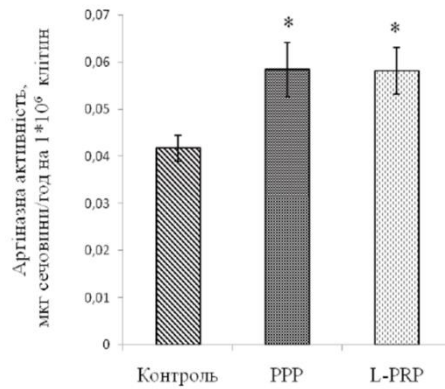


Рис. 4 – Аргіназна активність моноцитів периферичної крові людини після впливу ПЗТ та Л-ЗТП *in vitro*. Примітки: * – достовірність відмінності показників клітин інкубованих з ПЗТ та Л-ЗТП порівняно з необробленими клітинами, $p \leq 0,05$.

Визначення рівня продукції нітритів традиційно застосовується для оцінки синтезу NO фагоцитами. За результатами наших досліджень рівень нітритів в супернатантах моноцитів, оброблених аутологічними препаратами Л-ЗТП та ПЗТ, був в 2 та 2,4 рази нижчим, ніж у супернатантах контрольних необроблених клітин (рис. 5).

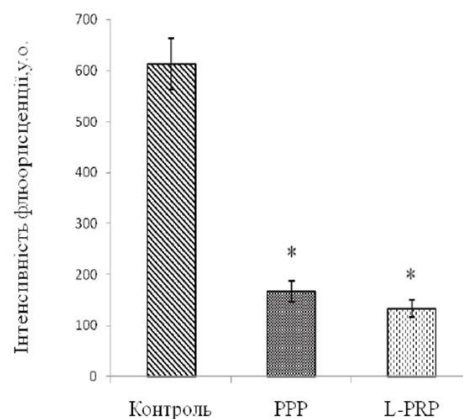


Рис. 5 - Вплив ПЗТ та Л-ЗТП на продукцію NO моноцитами периферичної крові здорових донорів *in vitro*. Примітки: * – достовірність відмінності показників клітин, інкубованих з ПЗТ (PPP) та Л-ЗТП (L-PRP) порівняно з необробленими клітинами, $p \leq 0,05$.

Отримані дані свідчать на користь переважання в оброблених клітинах метаболізму аргініну, що також є ознакою їх протизапальної поляризації.

Було встановлено, що середній рівень TGF- β 1 в зразках ЗТП становив $194,57 \pm 25,76$ нг/мл порівняно з контролем (ПЗТ), де його вміст становив $6,52 \pm 3,26$ нг/мл (рис. 6). Відповідно рівень TGF- β 1 в ЗТП у 30 разів перевищував його вміст в контролі.

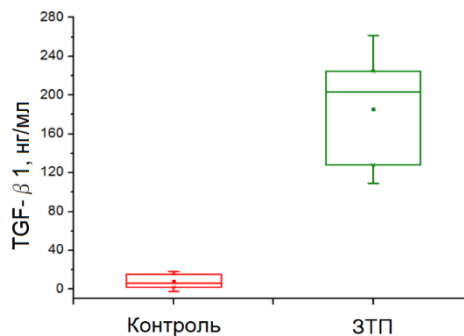


Рис. 6 – Середній рівень TGF-β1 в досліджуваних зразках збагаченої (ЗТП) та збідненої тромбоцитами плазми (ПЗТ); $p < 0,05$.

Вміст тромбоцитів в ЗЛ-ЗТП та Л-ЗТП становив $2260 \pm 943,9 \times 10^6$ та $2803,2 \pm 933,8 \times 10^6$ клітин/мл відповідно. Отже, не було встановлено достовірної різниці між вмістом тромбоцитів в цих біотехнологічних продуктах (рис. 7).

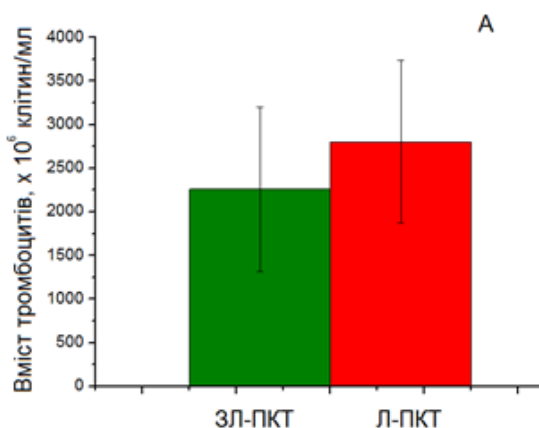


Рис. 7 – Вміст тромбоцитів у зразках ЗЛ-ЗТП та Л-ЗТП у пацієнтів з порушеннями опорно-рухового апарату, $M \pm m$ ($n = 21$). Примітка: * - $p \leq 0,05$ в порівнянні з групою Л-ЗТП.

Не було встановлено достовірної різниці вмісту тромбоцитів в ЗТП від пацієнтів з підвищеним (понад 200×10^6 клітин/мл) та більш низьким (до 200×10^6 клітин/мл) вмістом тромбоцитів у цільній крові (рис. 8).

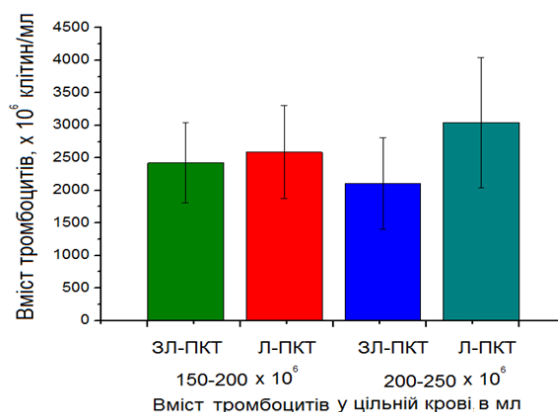


Рис. 8 – Вміст тромбоцитів у Л-ЗТП та ЗЛ-ЗТП у пацієнтів залежно від початкової концентрації в цільній крові ($M \pm m$).

Розроблено протокол відбору живих донорів кісткової тканини, яким виконувалося ендопротезування кульшових суглобів. За результатами обстеження пацієнтів-потенційних донорів кісткової тканини придатними для

донорства із 640 пацієнтів виявилися 187, тобто близько 30% усіх обстежених (таблиця 1).

Таблиця 1 – Результати обстеження пацієнтів-потенційних донорів кісткової тканини

Критерії відбору	Виключено з подальшого обстеження, пацієнтів	Відсоток пацієнтів, %
Інформована згода	18	2,8
Опитувальник	96	15
Рентгенморфометрія	327	51,1
Лабораторне обстеження	12	1,9
Всього	453	70,8

Розроблено методологію виготовлення кісткових скаффолдів за технологією госпітального кісткового банку, яка є валідованою за якістю та безпекою отриманих продуктів.

Розроблено протоколи виділення аутологічних концентратів периферичної крові за концентрацією тромбоцитів: збіднена тромбоцитами плазма (концентрація тромбоцитів у продукті менша початкового рівня у крові пацієнта); збагачена тромбоцитами плазма плазмового типу (концентрація тромбоцитів у біотехнологічному продукті більше початкової концентрації, але менше 1 млн на 1 мкл); «класична» збагачена тромбоцитами плазма (концентрація тромбоцитів у біотехнологічному продукті у 3-4 рази більше початкової концентрації та складає 1-3 млн на 1 мкл); концентрована збагачена тромбоцитами плазма (концентрація тромбоцитів у біотехнологічному продукті в 5-10 разів більше початкової концентрації та складає 3-10 млн на 1 мкл); гіперконцентрована збагачена тромбоцитами плазма (концентрація тромбоцитів у біотехнологічному продукті перевищує початкову більш, ніж у 10 разів та складає понад 10 млн на 1 мкл). За співвідношенням тромбоцити/лейкоцити: лейкоцитарна збагачена тромбоцитами плазма (концентрація лейкоцитів у збагаченій тромбоцитами плазмі ≥ 2 тис. на 1 мкл); малолейкоцитарна збагачена тромбоцитами плазма (концентрація лейкоцитів у збагаченій тромбоцитами плазмі складає менше 2 тис на 1 мкл). А також кріолізат тромбоцитів (безклітинний продукт на основі лейкоцитарної та малолейкоцитарної збагаченої тромбоцитами плазми). Встановлено критерії якості та безпеки аутологічних концентратів периферичної крові: тромбоцитарний індекс аутологічного тромбоконцентрату (ТІАТ) – співвідношення концентрації тромбоцитів у біотехнологічному продукті до початкової концентрації тромбоцитів у первинному аналізі крові пацієнта. Виділили критерії оцінки цього показника: ТІАТ < 4 – низький показник індексу, ТІАТ 4–6 – середній показник індексу, ТІАТ > 6 – високий показник індексу. Цей показник є критерієм якості продукту, бо дозволяє охарактеризувати рівень тромбоцитів у біотехнологічному продукті порівняно з їх рівнем у нативній крові пацієнта та дає змогу визначати показання до його застосування (парасуглобове, внутрішньосуглобове або внутрішньокісткове введення). Лейкоцитарний індекс аутологічного тромбоконцентрату (ЛІАТ) – співвідношення початкової концентрації лейкоцитів у первинному аналізі крові пацієнта до концентрації лейкоцитів у

біотехнологічному продукті. ЛІАТ < 2 – низький показник індексу, ЛІАТ 2–3 – середній показник індексу, ЛІАТ > 3 – високий показник індексу. Цей показник є критерієм безпеки продукту, бо дає змогу спрогнозувати ймовірність побічних реакцій при його введенні, викликаних наявністю лейкоцитів. Так, чим нижчий показник індексу, тим більша ймовірність побічних реакцій при введенні продукту за рахунок вмісту в ньому лейкоцитів. Тромбоцитарно-лейкоцитарний індекс аутологічного тромбоконцентрату (ІТЛСАТ) – співвідношення концентрації тромбоцитів та лейкоцитів у біотехнологічному продукті. ІТЛСАТ < 500 – низький показник індексу, ІТЛСАТ 500–1000 – середній показник індексу, ІТЛСАТ > 1500 – високий показник індексу. Цей критерій дає можливість визначати показання до застосування продукту залежно від стадії захворювання. За візуальними характеристиками розділили усі аутологічні тромбоконцентрати на такі фенотипи: ідеальний, класичний, еритроцитарний, малоклітинний, аліментарний.

Розроблено морфологічні критерії якості та безпеки аспірату кісткового мозку (АКМ) та біотехнологічних продуктів, виготовлених з нього. Типи аспірату кісткового мозку за результатами аналізу мієлограм: тип 1 - поліморфний (з наявністю клітин-попередників усіх типів в межах норми). Для цього варіанту аспірату характерна наявність мегакаріоцитів у мієлограмі, лейко-еритроцитарний індекс не перевищує 4:1; тип 2 - помірноклітинний (з наявністю усіх типів клітин-попередників, але деякі з них нижче за норму). Для цього варіанту аспірату характерна наявність мегакаріоцитів у мієлограмі, лейко-еритроцитарний індекс складає 5:1-10:1; тип 3 - гіпоклітинний (з наявністю більшості типів клітин-попередників, деякі з них нижче за норму). Для цього варіанту аспірату характерна наявність мегакаріоцитів у мієлограмі, лейко-еритроцитарний індекс становить 10:1-20:1). Тип 1 аспірату кісткового мозку оцінювали як відмінний для подальшого виготовлення біотехнологічного продукту, тип 2- добрий, тип 3- задовільний.

Визначали коефіцієнт ефективності посіву (КЕП) ядровмісних клітин аспірату кісткового мозку: показник КЕП $< 0,001\%$ оцінювали як незадовільний; в межах 0,001-0,003% - задовільний; показник $> 0,003\%$ - хороший. Аспірат кісткового мозку з КЕП $< 0,001\%$ розцінювали як такий, що є непридатним для виготовлення біотехнологічного продукту. Оптимальним є аспірат кісткового мозку з КЕП $> 0,003\%$.

Розробили класифікацію біотехнологічних продуктів для застосування при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів: 1 лінія – засоби, які при введенні в пошкоджену ділянку стимулюють виділення організмом власних факторів росту (розчини декстрази, фенолу, гліцерину, глюкози, озону тощо); 2 лінія – аутологічні тромбоконцентрати; 3 лінія – аутологічні концентрати жирової клітковини та кісткового мозку; 4 лінія – біотехнологічні продукти, отримані шляхом культивування клітин (мезенхімальні стовбурові клітини, фібробласти, хондроцити тощо) або іншої високотехнологічної обробки (екзосоми); 5 лінія – фармпрепарати на основі цитокінів, стовбурових клітин, генноінженерні препарати.

Встановлено, що при інструментальному обстеженні пацієнтів з остеоартрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні

регенеративних технологій ключовим є рентгенологічне дослідження, а у пацієнтів з асептичним некрозом - магнітно-резонансна томографія.

Розроблено 13 доступів для ультразвукової навігації колінного суглоба та 3 доступи - для кульшового суглоба.

Для покращення технології внутрішньокісткового введення біотехнологічного продукту розробили навігатор для проведення шпиці, свердла та троакара при тунелізації.

Розроблено методологічні засади застосування регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів дитячого та підліткового віку з захворюваннями кульшового та колінного суглобів. Найбільш критичним для виникнення остеоартрозу в подальшому є розвиток цих захворювань в періоді індукції пубертату, оскільки з отриманих нами даних саме в цьому періоді найчастіше відбувається достовірна зміна рівня ендокринних, рентгенморфометричних та епігенетичних біомаркерів. Найбільш прогностично сприятливим є виникнення зазначених захворювань в період препубертату, бо за результатами оцінки визначених нами біомаркерів в цей період спостерігаються найоптимальніші умови для ремоделювання епіфізарно-метафізарного переходу, а отже, ризик ускладнень у вигляді подальшого остеоартрозу є мінімальним.

Результати застосування регенеративної ін'єкційної терапії концентратами периферичної крові у пацієнтів з першою стадією остеоартрозу колінного суглоба (рис. 9):

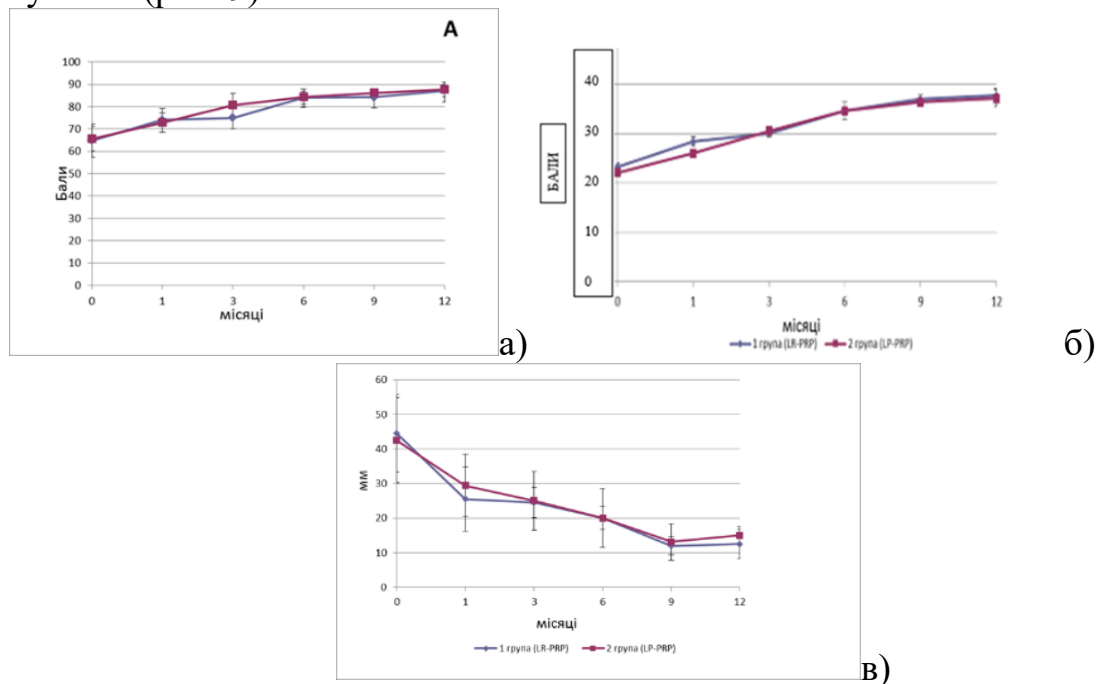


Рис. 9 - Динаміка показників функціональної здатності колінного суглоба за шкалою Lysholm (а), Oxford (б) та ВАШ (в) у досліджуваних пацієнтів 1-ї (Л-ЗТП) та 2-ї (МЛ-ЗТП) групи з гонартрозом 2-ї стадії; $M \pm m$.

На рис. 10 представлено результати застосування регенеративної ін'єкційної терапії концентратами периферичної крові у пацієнтів з другою стадією остеоартрозу колінного суглоба.

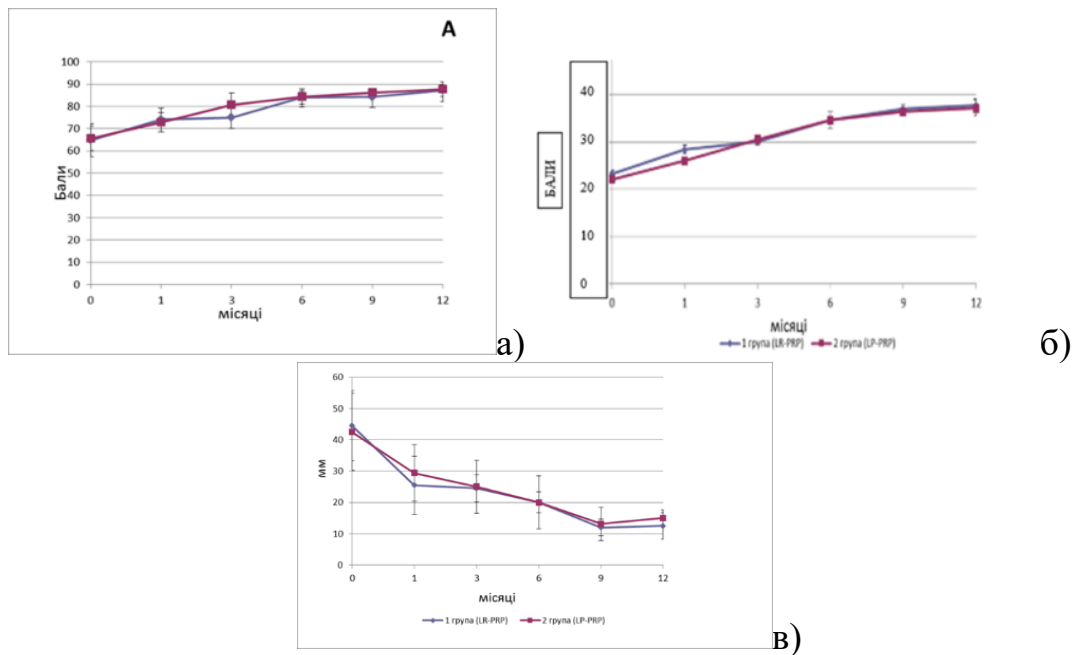


Рис. 10 - Динаміка показників функціональної здатності колінного суглоба за шкалою Lysholm (а), Oxford (б) та ВАШ (в) у досліджуваних пацієнтів 1-ї (Л-ЗТП) та 2-ї (МЛ-ЗТП) групи з гонартрозом 2-ї стадії; $M \pm m$.

На рис. 11 представлено результати застосування регенеративної ін'єкційної терапії концентратами периферичної крові у пацієнтів з третьою стадією остеоартрозу колінного суглоба.

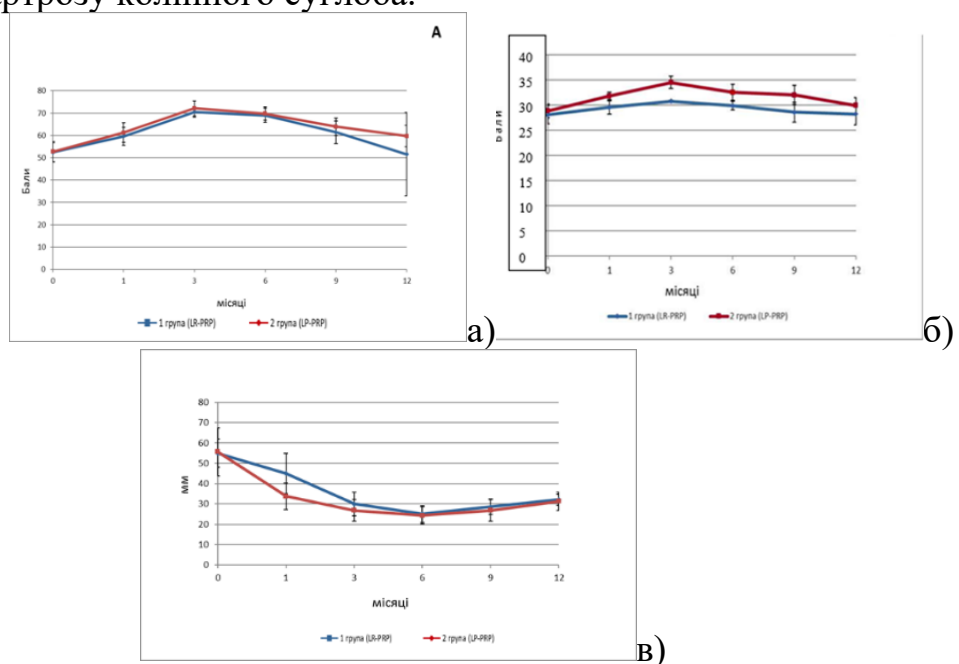


Рис. 11 - Динаміка показників функціональної здатності колінного суглоба за шкалою Lysholm (а), Oxford (б) та ВАШ (в) у досліджуваних пацієнтів 1-ї (Л-ЗТП) та 2-ї (МЛ-ЗТП) групи з гонартрозом 3-ї стадії; $M \pm m$.

Аналіз динаміки клінічних показників на етапах спостереження у пацієнтів з асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів за шкалами HOOS та KOOS відповідно, залежно від варіанту застосування РІТ в групі №1 (тунелізація проксимального відділу стегнової кістки або виростка стегнової кістки з введенням моноклеарної фракції АКМ) та групі №2 (передопераційна підготовка шляхом внутрішньосуглобового введення АКПК з подальшою

тунелізацією проксимального відділу стегнової кістки або виростка стегнової кістки з введенням моноклеарної фракції АКМ), представлено в табл. 2.

Таблиця 2 – Динаміка клінічних показників пацієнтів з асептичним некрозом ділянки кульшового та колінного суглобів на етапах спостереження за шкалами HOOS (KOOS) залежно від варіанту РІТ (* – достовірність відмінностей при $p < 0,05$).

HOOS (KOOS)	Період спостереження							
	До лікування		Через 3 міс.		Через 6 міс.		Через 12 міс	
	Гр.№1	Гр.№2	Гр.№1	Гр.№2	Гр.№1	Гр.№2	Гр.№1	Гр.№2
Загальний індекс відсотки (стандартна девіація)	28,5 (11,4)	28,2 (10,9)	40,2 (10,6)	42,7 (10,2)	50,6 (10,1)	60,4 (10,5)	62,6 (14,8)	71,7 (11,9)
Оцінка болю відсотки (стандартна девіація)	35,8 (8,4)	36,3 (8,1)	54,2 (7,9)	59,1 (8,2)	61,4 (7,8)	73,2 (6,9)	69,8 (13,9)	81,6 (11,1)
Оцінка симптомів відсотки (стандартна девіація)	34,9 (12,6)	33,8 (12,1)	52,8 (12,8)	53,6 (11,9)	62,9 (10,7)	65,2 (13,8)	69,4 (14,9)	73,8 (10,9)
Оцінка функції суглоба відсотки (стандартна девіація)	36,5 (10,6)	36,8 (9,8)	42,3 (8,7)	45,6 (7,3)	54,1 (8,5)	63,8 (7,1)	65,9 (15,1)	77,1 (12,4)
Можливість складних навантажень відсотки (стандартна девіація)	15,7 (12,4)	14,9 (11,7)	25,8 (11,9)	26,7 (11,5)	32,8 (12,1)	43,1 (11,9)	49,3 (17,1)	55,2 (14,8)
Якість життя відсотки (стандартна девіація)	19,8 (13,2)	19,5 (12,8)	25,9 (11,7)	28,1 (12,3)	41,9 (11,5)	55,4 (12,8)	58,7 (13,2)	70,7 (10,1)
кореляція Пірсона	$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p < 0,05$		$p < 0,05$	

Приклади МРТ-динаміки у пацієнтів з асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних інтервенційних технологій.

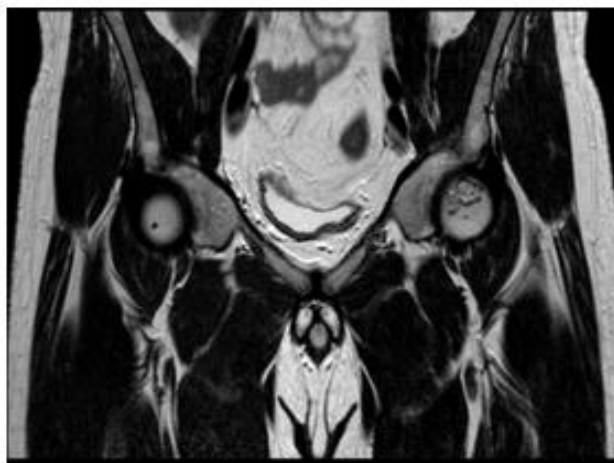
На рис. 12 представлено МРТ кульшових суглобів пацієнтки 35 років з асептичним некрозом головки лівої стегнової кістки, 2 стадія за Ficat, тип C2 за класифікацією Japanese Investigation Committee (JIC) до оперативного втручання.



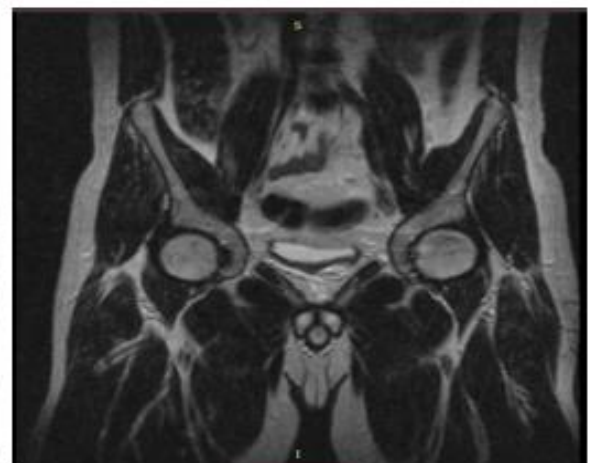
Рис. 12 – МРТ кульшових суглобів пацієнтки 35 років з асептичним некрозом головки лівої стегнової кістки, 2 стадія за Ficat, тип C2 за JIC до лікування.

На рис. 13 представлено МРТ пацієнтки через 6 місяців після проведеного лікування: 6 внутрішньосуглобових ін'єкцій аутологічного кріолізату тромбоцитів та внутрішньокісткове введення аутологічної моноклеарної фракції аспірату кісткового мозку. Відзначаємо зменшення вогнища асептичного некрозу головки лівої стегнової кістки.

При контрольному МРТ через 12 місяців після лікування відзначається практично повна відсутність вогнища асептичного некрозу (рис. 13).



а)



б)

Рис. 13 – МРТ кульшових суглобів пацієнтки 35 років з асептичним некрозом головки лівої стегнової кістки через 6 міс. (а) та через 12 міс. (б) лікування за допомогою регенеративних інтервенційних технологій.

Представимо МРТ колінного суглоба в динаміці пацієнтки 52 років з асептичним некрозом медіального виростка стегнової кістки, Ficat 1 (рис. 14 а-в).

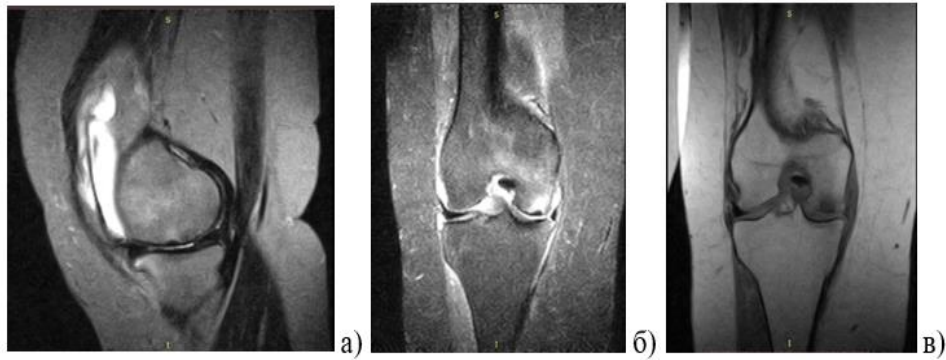


Рис. 14 (а-в) – МРТ правого колінного суглоба пацієнтки 52 років з асептичним некрозом медіального виростка стегнової кістки, Ficat 1, до лікування за допомогою регенеративних технологій

Пацієнтці було виконано 6 внутрішньосуглобових ін'єкцій аутологічного кріолізату тромбоцитів та внутрішньокісткове введення аутологічної моноклеарної фракції аспірату кісткового мозку. На рис. 15 (а-в) представлено динаміку змін МРТ через 12 місяців після лікування. Відзначаємо практично повну відсутність вогнища асептичного некрозу.

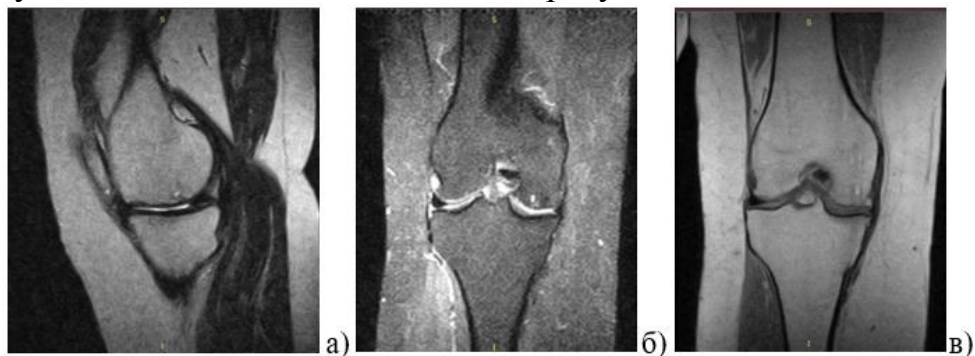


Рис. 15 – МРТ правого колінного суглоба пацієнтки 52 років з асептичним некрозом медіального виростка правої стегнової кістки, Ficat 1, через 12 міс. після лікування за допомогою регенеративних інтервенційних технологій.

На рис. 16 (а, б) представлено МРТ пацієнта 23 років, з асептичним некрозом головки лівої стегнової кістки, стадія Ficat 1, тип С2 за ЛС до лікування.

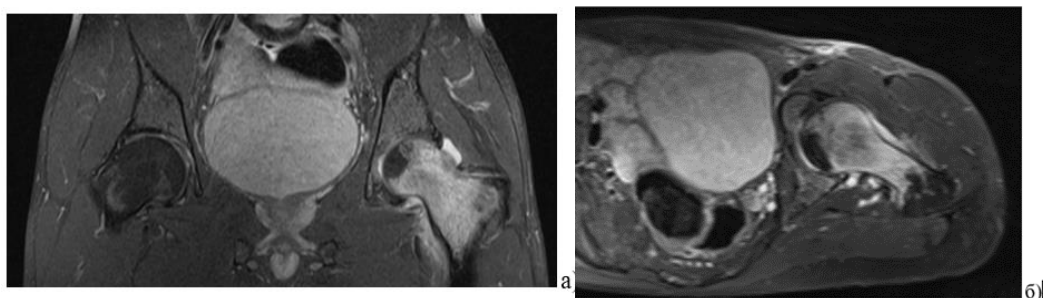


Рис. 16 (а,б) – МРТ кульшових суглобів пацієнта 23 років з асептичним некрозом головки лівої стегнової кістки, 1 стадія за Ficat, тип С2 за ЛС до лікування.

Пацієнту на першому етапі виконано 3 внутрішньосуглобових введення лейкоцитарної збагаченої тромбоцитами плазми, другим етапом виконано тунелізацію проксимального відділу лівої стегнової кістки з субхондральним введенням моноклеарної фракції аспірату кісткового мозку.

На рис. 17 (а,б) представлено результат контрольного МРТ-обстеження через 10 місяців після лікування.

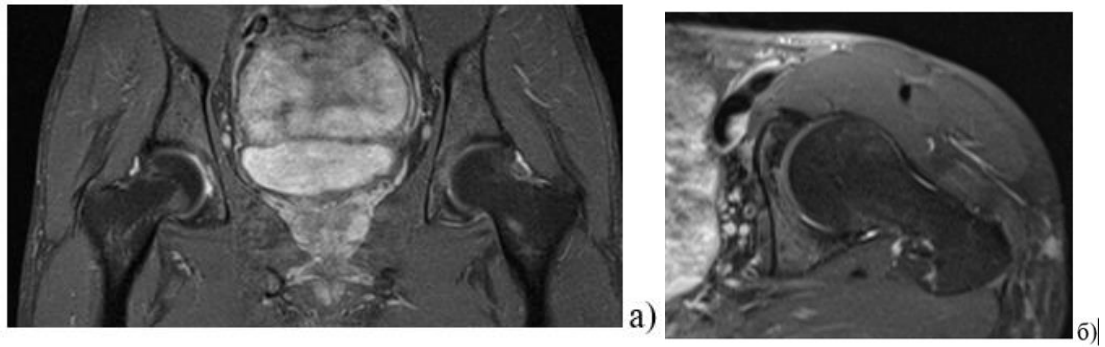


Рис. 17 (а, б) – МРТ кульшових суглобів пацієнта 23 років з асептичним некрозом головки лівої стегнової кістки, 1 стадія за Ficat, тип C2 за ЛІС через 10 місяців після лікування за допомогою регенеративних інтервенційних технологій.

На рис. 18 (а, б) представлено МРТ лівого колінного суглоба пацієнтки 34 років з асептичним некрозом латерального виростка лівої стегнової кістки, стадія Ficat, 2 до лікування.



Рис. 18 (а, б) – МРТ лівого колінного суглоба пацієнтки 34 років з асептичним некрозом латерального виростка лівої стегнової кістки, Ficat 2, до лікування.

На рис. 19 (а, б) представлено результати МРТ цієї пацієнтки через 12 місяців після курсу регенеративних інтервенційних технологій, а саме шестиразового внутрішньосуглобового введення аутологічного кріолізату тромбоцитів з інтервалом 1 раз на тиждень та подальшою тунелізацією латерального виростка лівої стегнової кістки з введенням моноклеарної фракції аутологічного аспірату кісткового мозку в зону асептичного некрозу.

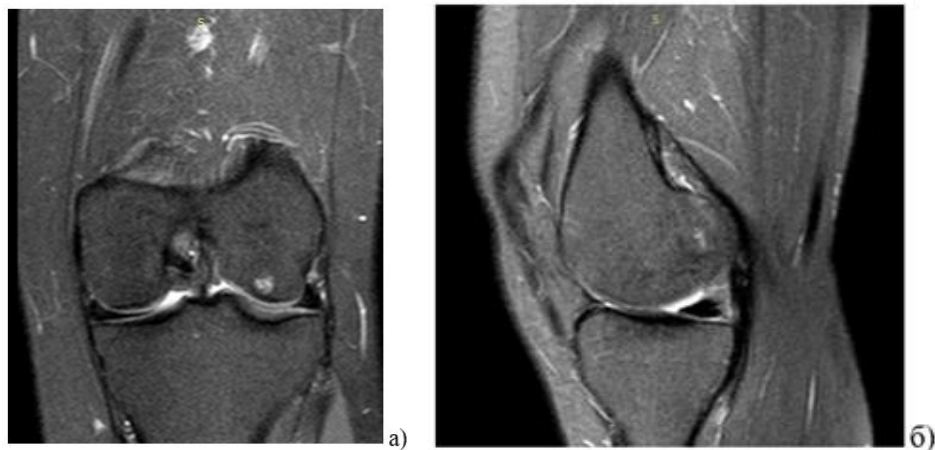


Рис. 19 (а, б) – МРТ лівого колінного суглоба пацієнтки 34 років з асептичним некрозом латерального виростка лівої стегнової кістки, Ficat 2, через 12 місяців після лікування за допомогою регенеративних інтервенційних технологій.

Відзначається практично повна перебудова зони асептичного некрозу через 12 місяців після лікування на наведеному МРТ-обстеженні.

Розроблено персоналізований підхід до застосування РІТ у пацієнтів з ОА, який складається з таких етапів (рис. 20-24):

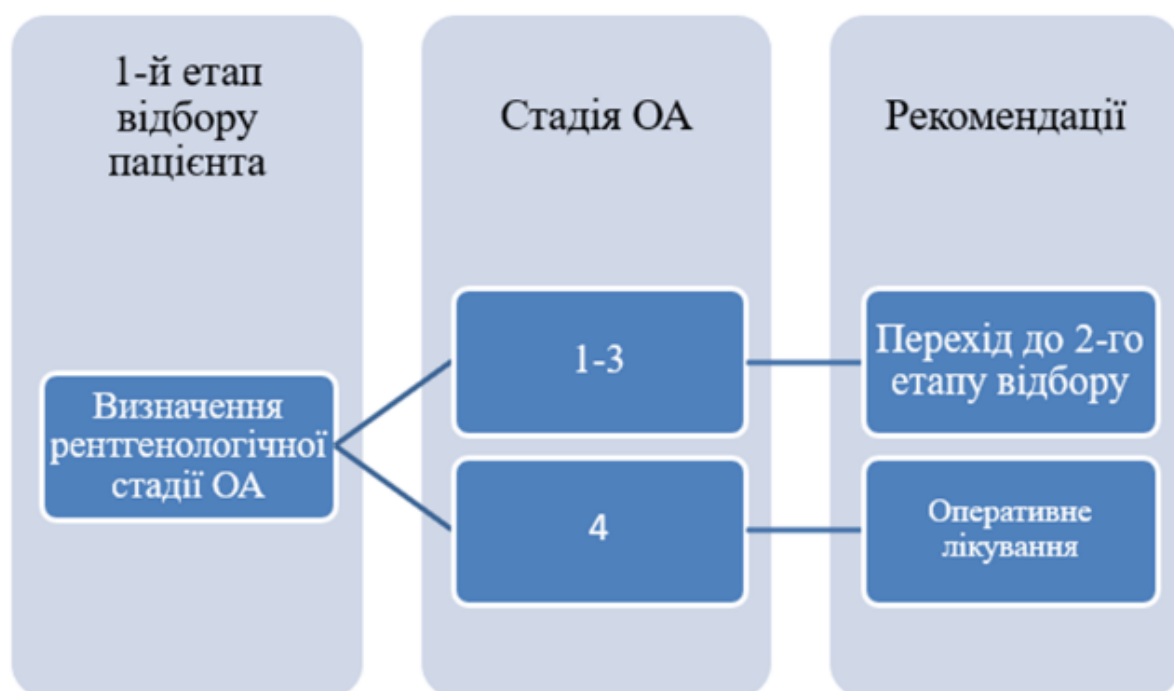


Рис. 12 – Алгоритмізована схема 1-го етапу персоналізованого підходу до застосування РІТ при ОА.

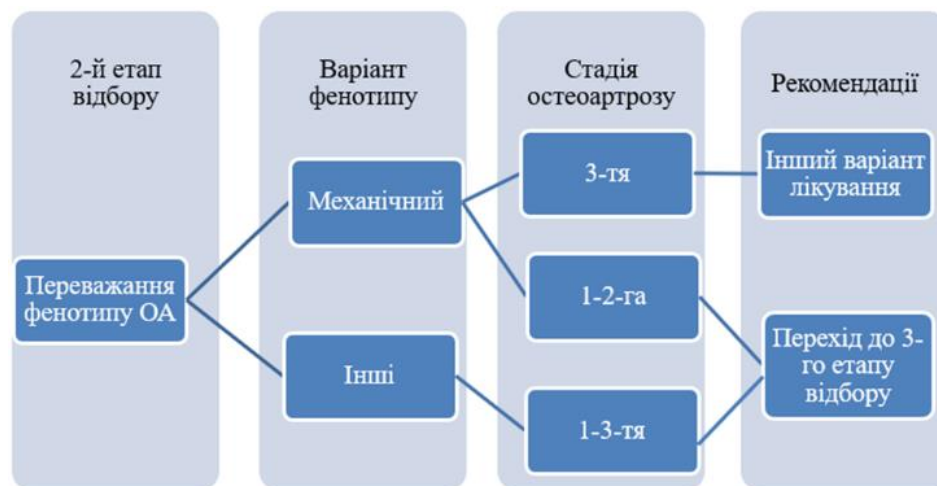


Рис. 13 – Алгоритмізована схема 2-го етапу персоналізованого підходу до застосування РІТ при ОА.

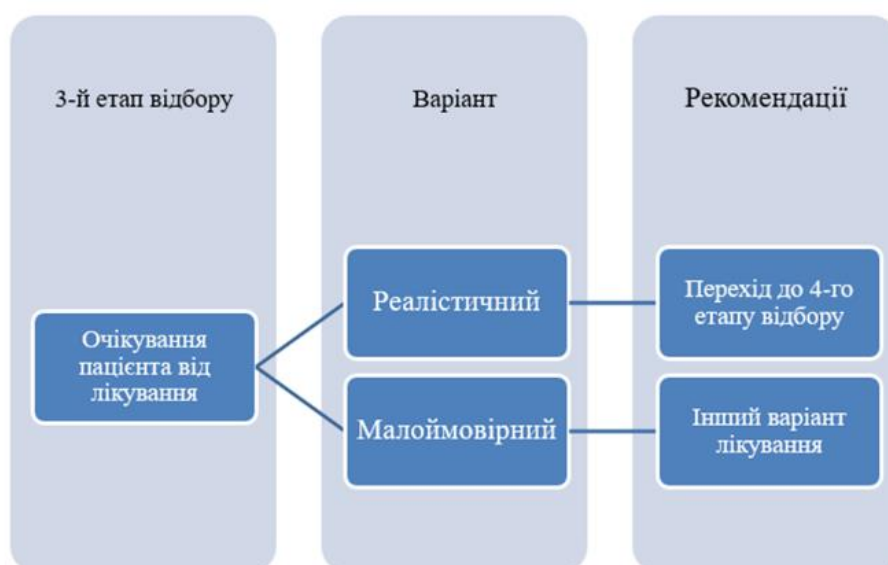


Рис. 14 – Алгоритмізована схема 3-го етапу персоналізованого підходу до застосування РІТ при ОА.



Рис. 15 – Алгоритмізована схема 4-го етапу персоналізованого підходу до застосування РІТ при ОА.



Рис. 16 – Алгоритмізована схема 4-го етапу персоналізованого підходу до застосування РІТ при ОА.

При ОА кульшового та колінного суглобів рекомендуємо наступну тактику лікування РІТ (рис. 17-19):



Рис. 17 – Алгоритмізована схема застосування РІТ у пацієнтів з 1-ю стадією ОА.



Рис. 18 – Алгоритмізована схема застосування РІТ у пацієнтів з 2-ю стадією ОА.

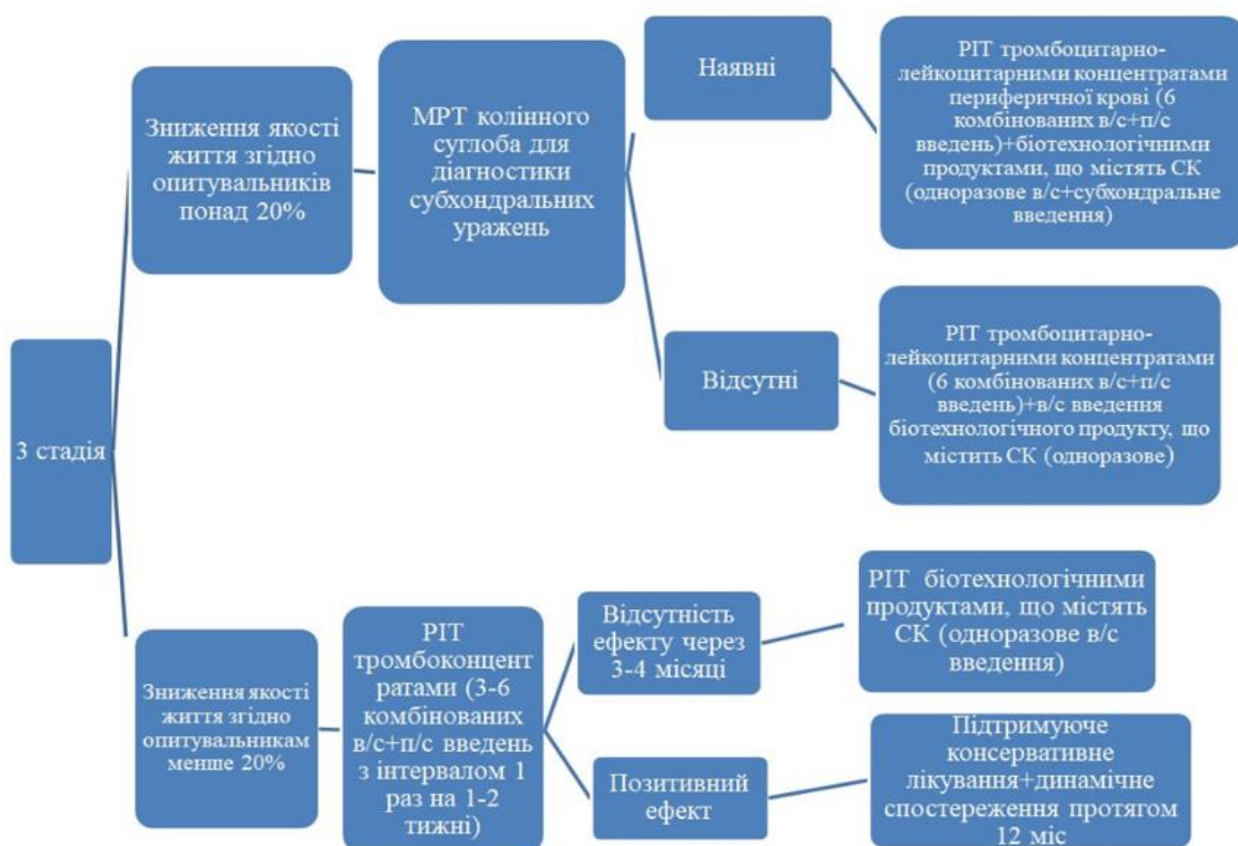


Рис. 19 – Алгоритмізована схема застосування РІТ у пацієнтів з 3-ю стадією ОА.

При асептичному некрозі кульшового суглоба для встановлення показань

до тактики застосування РІТ використовуємо класифікацію Japanese Investigation Committee.

При типі А ризик руйнування головки відсутній – рекомендуємо внутрішньосуглобову РІТ тромбоконтратами з подальшим внутрішньосуглобовим введенням біотехнологічних продуктів (БП), що містять СК, бо асептичний некроз супроводжується не лише ураженням кістки, але й ураженням суглобового хряща, а для типу А характерне субхондральне ураження кістки невеликої площі. При типі В ризик руйнування складає близько 10% – рекомендуємо попереднє внутрішньосуглобове введення тромбоконтратів з подальшим внутрішньокістковим введенням (тунелізацією) БП, що містять СК в зону некрозу, бо для типу В характерне більше за площею субхондральне вогнище, яке потребує терапевтичного впливу. При типі С1 ризик руйнування складає близько 30% – рекомендуємо попереднє введення тромбоконтратів з розвантаженням суглоба та подальше внутрішньокісткове введення (тунелізацію) БП, що містять СК в зону некрозу. У таких пацієнтів наявне ураження субхондральної кістки та суглобового хряща в більшій частині навантажувальної поверхні. Тому рекомендуємо ходу на милицях для максимального розвантаження ураженого суглоба та зменшення ризику колапсу головки стегнової кістки. При типі С2 ризик руйнування складає близько 70% – рекомендуємо доопераційне та післяопераційне введення тромбоконтратів з внутрішньокістковим (тунелізацією) та внутрішньосуглобовим введенням БП, що містять СК через тотальне ураження головки стегнової кістки.

В обговоренні отриманих результатів та запропонованого персоналізованого підходу потрібно зазначити, що наразі є консенсус щодо застосування регенеративних технологій, зокрема при остеоартрозі та асептичному некрозі суглобів, розроблений мультидисциплінарною робочою групою (D'Souza RS et al.). Цей багатопрофільний документ підсумовує наявні докази використання ін'єкційних біопрепаратів для лікування різних хронічних захворювань, включно з механізмами їх дії, рекомендаціями щодо найкращих варіантів підготовки до застосування біотехнологічних продуктів, результатами лікування, етичними аспектами їх застосування, побічною дією та ускладненнями. Консенсусні точки досягли >80% серед членів експертної групи. Важливою темою цієї настанови є механізм дії біотехнологічних продуктів та розуміння того, який їх ефект вважати позитивним. Щодо терапевтичних ефектів регенеративних технологій при ОА або асептичному некрозі, не завжди вдається досягти повної регенерації тканини або ж відновлення дефекту. Найчастіше спостерігаються зменшення інтенсивності больового синдрому та покращення функціональних можливостей ураженого суглоба, а отже - покращення якості життя пацієнта. Лікування регенеративними технологіями є багатофакторним та пов'язане з комплексним впливом білків (цитокіни, фактори росту) та клітин на запальне середовище в ураженій тканині.

Запропонований нами персоналізований підхід наразі містить основні принципи, що стосуються відбору пацієнтів для лікування регенеративними технологіями, вибору біотехнологічного продукту, режимів та технік їх клінічного застосування.

ВИСНОВКИ

Регенеративні інтервенційні технології є новим напрямком ортопедичної науки, який поєднує сучасні досягнення регенеративної медицини та високотехнологічних можливостей навігації. В роботі представлено розробку нових біотехнологічних продуктів та способів їх отримання, методологію застосування, а також продемонстровано ефективність результатів у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів.

1. За результатами експериментального дослідження аутологічних мінімально маніпульованих концентратів периферичної крові людини *in vitro* встановлено їх протизапальну прорегенеративну метаболічну дію на поляризацію моноцитів ($p < 0,05$) незалежно від віку, статі пацієнта та клітинних показників у нативному біоматеріалі.

2. Розроблено методологію обстеження донорів кісткової тканини для виготовлення скаффолдів та встановлено, що придатними для донорства є близько 30% усіх обстежуваних потенційних донорів.

3. Розроблено методологію виготовлення кісткових скаффолдів 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 госпіталю.

4. За результатами експериментального *in vitro* дослідження встановлено, що скаффолди, 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 osteoіндуктивних властивостей самого скаффолда.

5. На прикладі клітинних варіантів аутологічних концентратів периферичної крові розроблено критерії їх якості: тромбоцитарний індекс, лейкоцитарний індекс, індекс лейкоцитарно-тромбоцитарного співвідношення та візуалізаційні критерії якості. На прикладі кріолізату тромбоцитів встановлено, що зазначені біотехнологічні продукти є безпечними для клінічного застосування.

6. Розроблено класифікацію аутологічних тромбоконцентратів, згідно з якою виділено такі типи продуктів: за вмістом клітин – малолейкоцитарна збагачена тромбоцитами плазма, лейкоцитарна збагачена лейкоцитами плазма, та кріолізат тромбоцитів на основі малолейкоцитарної або лейкоцитарної збагаченої тромбоцитами плазми; за концентрацією тромбоцитів – збіднена на тромбоцити плазма, збагачена тромбоцитами плазма плазмового типу, класична збагачена тромбоцитами плазма, концентрована збагачена тромбоцитами плазма та гіперконцентрована збагачена тромбоцитами плазма.

7. На прикладі мінімально маніпульованих біотехнологічних продуктів аспірату кісткового мозку розроблено такі критерії якості та безпеки: за варіантом аспірату (поліморфний тип, помірноклітинний тип та гіпоклітинний тип) та за показником коефіцієнту ефективності посіву (показник КЕП $< 0,001\%$ є незадовільним та непридатним для клінічного застосування, показник КЕП $0,001\text{--}0,003\%$ – задовільний, показник КЕП $> 0,003\%$ – хороший). Також встановлено, що оптимальним для застосування в клінічній практиці є

мононуклеарна фракція.

8. 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 скаффолда, 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.

9. Розроблено методологію обстеження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних інтервенційних технологій та встановлено, що у пацієнтів з остеоартрозом кульшового та колінного суглобів ключовим є рентгенологічне обстеження, а у пацієнтів з асептичним некрозом – МРТ-дослідження, особливістю методології лабораторного обстеження є проведення онкоскринінгу з визначенням мікроРНК 21, 182 та 214, які є епігенетичними маркерами ризику онкогенезу.

10. Розроблено 13 ультразвукових доступів для колінного суглоба та 3 ультразвукові доступи для кульшового суглоба, 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.

11. Для покращення технології внутрішньокісткового введення біотехнологічних продуктів розроблено навігатор для проведення шпиці, свердла та троакара, перевагами якого є полегшення та зменшення тривалості виконання інтервенції за рахунок збільшення точності введення, запобігання інтерпозиції і травмування м'яких тканин, відсутності потреби у додатковому технічному устаткуванні.

12. За результатами визначення скелетної зрілості та мікроРНК 21, як біомаркерів регенеративного потенціалу пацієнтів дитячого та підліткового віку, встановлено, що найбільш критичним для виникнення остеоартрозу є розвиток захворювань кульшового та колінного суглобів в періоді індукції пубертату, тому застосування регенеративних інтервенційних технологій показане вже зі зазначеного періоду статевого розвитку.

13. За результатами аналізу застосування регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів розробили критерії їх якості, до яких віднесли знеболювальний ефект та його тривалість, покращення рухливості суглоба, індекс ригідності, оцінка активності та мобільності та тривалість покращення якості життя згідно з опитувальниками, а також клінічні критерії безпеки, до яких віднесли наявність ускладнень та побічних дій.

14. Розроблено класифікацію біотехнологічних продуктів, згідно з якою усі біотехнологічні продукти поділено на 5 ліній, та класифікацію їх критеріїв якості та безпеки, які поділяються на лабораторні (морфологічні, морфогенетичні,

епігенетичні, проліферативні, мікробіологічні, візуалізаційні) та клінічні, які ми розділили на дві групи: якість та безпека застосування продукту, а саме, побічні дії, ускладнення та якість та якість і безпека введення продукту, куди віднесли ультразвукову та рентгенологічну навігацію.

15. 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: 12 місяців при триразовому введенні та 36 місяців при шестиразовому, у пацієнтів з 3-ю стадією остеоартрозу покращення тривало до 6 місяців, тому в цієї категорії пацієнтів для отримання тривалого позитивного ефекту необхідним є застосування концентратів кісткового мозку та жирової тканини як другого етапу лікування.

16. При порівняльному аналізі регенеративних інтервенційних технологій на прикладі застосування аутологічних концентратів периферичної крові у пацієнтів з пошкодженнями менісків та 1-ю і 2-ю стадією гонартрозу з фізичною терапією, прийомом нестероїдних протизапальних засобів та артроскопічною парціальною резекцією меніска отримані результати демонструють ефективність застосування регенеративних інтервенційних технологій як у короткостроковій (до 3 місяців), так і у віддаленій перспективі (до 3 років), що відображено у покращенні функції суглоба та достовірному зменшенні рівня больового синдрому в пацієнтів.

17. За результатами аналізу лікування пацієнтів з асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів встановлено, що показники якості життя пацієнтів у групі, де проводилася передопераційна підготовка шляхом внутрішньосуглобового введення аутологічних концентратів периферичної крові, продемонстрували кращу динаміку щодо знеболення та покращення функції суглоба згідно з опитувальниками, ніж в групі, де проводилася виключно тунелізація з введенням моноклеарної фракції аспірату кісткового мозку, а за результатами аналізу динаміки клінічних показників на етапах спостереження за опитувальниками якості життя залежно від стадії захворювання за Ficat встановлено достовірні показники покращення якості життя, а також знеболювальний ефект та покращення функції суглоба у пацієнтів з 1-ю та 2-ю стадією захворювання.

18. Розроблено концептуальні засади персоналізованого підходу до застосування регенеративних інтервенційних технологій. Він передбачає етапи: визначення рентгенологічної стадії остеоартрозу або МРТ-критеріїв прогнозування перебігу асептичного некрозу, встановлення переважання фенотипу остеоартрозу, визначення очікувань пацієнта від лікування, аналіз результатів лабораторного обстеження, аналіз даних анамнезу життя, вибір варіанту біотехнологічного продукту або їх комбінації, аналіз результатів опитування щодо якості життя з використанням різних шкал та аналіз результатів додаткових методів дослідження (МРТ або УЗД) для визначення внутрішньосуглобових та парасуглобових змін.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Філіпчук ВВ, Креслов ОІ, Озеров ІО, Голюк ЄЛ. Новий опитувальник для визначення функції кульшового суглоба у дітей та підлітків. Український медичний альманах. 2011;14(2):220-223. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, інтерпретацію результатів та редагування статті). Фахове видання, категорія Б.*
2. Філіпчук ВВ, Голюк ЄЛ. Власний підхід до лікування юнацького епіфізеолізу головки стегнової кістки. Літопис травматології та ортопедії. 2011;(1-2 (21-22)):106-110. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, розроблено алгоритм оцінки скелетної зрілості та проведено його інтерпретацію, редагування статті). Фахове видання, категорія Б.*
3. Голюк ЄЛ, Філіпчук ВВ. Кут для оцінки та моніторингу ремоделювання епіфізарно-метафізарного переходу при юнацькому епіфізеолізі головки стегнової кістки. Літопис травматології та ортопедії. 2012;(1-2 (23-24)):59-61. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, розроблено кут для оцінки та моніторингу ремоделювання епіфізарно-метафізарного переходу, проведено інтерпретацію результатів, написання статті). Фахове видання, категорія Б.*
4. Філіпчук ВВ, Голюк ЄЛ. Прогнозування виникнення та перебігу синдрому феморо-ацетабулярного конфлікту у пацієнтів із юнацьким епіфізеолізом головки стегнової кістки. Травма. 2013;14(2) DOI: [10.22141/1608-1706.2.14.2013.88633](https://doi.org/10.22141/1608-1706.2.14.2013.88633) *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, проведено інтерпретацію оцінки алгоритму скелетної зрілості у пацієнтів з юнацьким епіфізеолізом, редагування статті). Фахове видання, категорія Б.*
5. Філіпчук ВВ, Голюк ЄЛ, Біла П. Фактори ризику виникнення синдрому феморо-ацетабулярного конфлікту в дітей та підлітків при хворобі Легга-Кальве-Пертеса. Травма. 2013;14(5):100-104. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, проведено інтерпретацію оцінки алгоритму скелетної зрілості у пацієнтів з хворобою Легга-Кальве-Пертеса, редагування статті). Фахове видання, категорія Б.*
6. Голюк ЄЛ, Філіпчук ВВ, Кабацій МС, Немеш ММ. Методика визначення скелетної зрілості у дітей та підлітків за рентгенограмами колінних суглобів. Літопис травматології та ортопедії. 2014;1-2 (29-30):37-40. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, розроблено методику та алгоритм оцінки скелетної зрілості у пацієнтів дитячого та підліткового віку за рентгенограмами колінних суглобів, написання статті). Фахове видання, категорія Б.*
7. Кабацій МС, Голюк ЄЛ, Немеш ММ. Аналіз результатів оперативного лікування пацієнтів з хворобою Ерлахера-Блаунта. Травма. 2014;15(3):27-29. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, аналіз результатів лікування пацієнтів з хворобою Ерлахера-Блаунта залежно від віку та варіанту оперативного лікування, редагування статті). Фахове видання, категорія Б.*

8. Голюк ЄЛ, Філіпчук ВВ, Кабацій МС, Мельник МВ. Прогнозування спастичного зміщення стегнової кістки у пацієнтів з дитячим церебральним паралічем. Літопис травматології та ортопедії. 2015;1-2 (31-32):69-74. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, інтерпретацію алгоритму оцінки скелетної зрілості у пацієнтів з дитячим церебральним паралічем, як прогностичного фактору спастичного зміщення стегнової кістки, статистична обробка результатів, написання статті). Фахове видання, категорія Б.*

9. Кабацій МС, Голюк ЄЛ, Немеш ММ. Корекція варусної деформації гомілки при хворобі Блаунта. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2017;(2):33-39. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, проведено інтерпретацію оцінки алгоритму скелетної зрілості у пацієнтів з хворобою Ерлахера-Блаунта, як біомаркера рецидивів деформації, редагування статті). Фахове видання, категорія Б.*

10. Ракуха АВ, Голюк ЄЛ, Пшеничний ТЄ, Маслова ТС. Вплив препаратів збагаченої та збідненої на тромбоцити плазми на метаболічний профіль моноцитів аутологічної периферичної крові людини *in vitro*. Вісник Одеського Національного університету. 2017;22(1(40)):103-114. DOI 10.18524/2077-1746.2017.1(40).96527 *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, набір біологічного матеріалу для дослідження, статистична обробка результатів дослідження, редагування статті). Фахове видання, категорія Б.*

11. Martsynyak SM, Chornobai SP, Holyuk YeL, Bondariev GG. Modern Approach to Conservative Treatment of Degenerative Diseases of Joints Using Regenerative Medicine Techniques. Probl Cryobiol Cryomed. 2018; 28(1):79-83. DOI: 10.15407/cryo28.01.079 *(Здобувачем проведено лікування переважної більшості пацієнтів у групах дослідження, інтерпретацію результатів лікування за шкалами якості життя, редагування статті). Фахове видання, категорія А, індексація в Scopus, квартиль Q3.*

12. Голюк ЄЛ, Пшеничний ТЄ, Бондарев ГГ, Сауленко КО. Досвід застосування методик пролотерапії при остеоартрозі колінного суглоба. Літопис травматології та ортопедії. 2018;1-2 (37-38):150-153. *(Здобувачем опрацювання літературних джерел, інтерпретацію результатів лікування за шкалами якості життя, написання статті). Фахове видання, категорія Б.*

13. Гайко ГВ, Герасименко СІ, Голюк ЄЛ. Засади виготовлення алотрансплантатів за технологією локального кісткового банку. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2019;(1):68-78. *(Здобувачем розроблено опитувальник донора кісткової тканини, модифіковано методику виготовлення кісткових скаффолдів, написання статті). Фахове видання, категорія Б.*

14. Holiuk Ye, Yavorovska V, Bezdenznych N, Kozak T, Saulenko K. TGF- β 1 level in platelet-rich plasma in patients with diseases and injuries of the musculoskeletal system Cell and Organ Transplantology. 2019;7(2):113-116. DOI: 10.22494/cot.v7i2.104 *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, набір біологічного матеріалу для дослідження, статистична обробка результатів дослідження, написання статті). Фахове видання, категорія А, індексація в Scopus, квартиль Q4.*

15. Yavorovska V, Holiuk Ye, Magomedov O, Salmanova K, Saulenko K. The blood cells count in leukocyte and leukocyte-poor platelet-concentrated plasma in patients with musculoskeletal disorders. Cell and Organ Transplantology. 2020;8(1):13-19. DOI: 10.22494/cot.v8i1.104 *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, набір біологічного матеріалу для дослідження, інтерпретацію та статистичну обробку результатів дослідження, редагування статті). Фахове видання, категорія А, індексація в Scopus, квартиль Q3.*

16. Holiuk Ye, Pschenychny T, Ostapenko T, Yavorovska V, Magomedov O. Analysis of quality of life in patients with knee osteoarthritis after application of autologous leukocyte-rich and leukocyte-poor platelet-rich plasma. Cell and Organ Transplantology. 2020;8(2):131-138. DOI: 10.22494/cot.v8i2.112 *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, лікування переважної більшості пацієнтів у групах дослідження, інтерпретацію та статистичну обробку результатів дослідження, написання статті). Фахове видання, категорія А, індексація в Scopus, квартиль Q3.*

17. Bondariev G, Holiuk Y, Darovskyi O, Saulenko K, Haidai O. Functional Results Analysis of L-PRP Application for Patients with Meniscus Injuries of the Knee Joint. Georgian Medical News. 2020;11(308):14-19. *(Здобувачем проведено лікування переважної більшості пацієнтів у групах дослідження, інтерпретацію та статистичну обробку результатів дослідження, редагування статті). Фахове видання, категорія А, індексація в Scopus, квартиль Q4.*

18. Цепколенко ВО, Пшеничний ТЄ, Голюк ЄЛ, Тимочук ВВ, Деркач РВ. Використання аутомезоконцентрату тромбоцитів у пацієнтів з патологією опорно-рухового апарату. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(1(29)): 160-167. DOI: 10.26693/jmbs06.01.160 *(Здобувачем проведено лікування переважної більшості пацієнтів у групі з остеоартрозом колінного суглоба та інтерпретацію результатів за шкалами якості життя, редагування статті). Фахове видання, категорія Б.*

19. Голюк ЄЛ, Кабацій МС, Філіпчук ВВ, Мельник МВ, Лук'янова НЮ. Клініко-генеалогічне та епігенетичне обстеження пацієнтів з юнацьким епіфізеолізом головки стегнової кістки. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2021;(2):18-24. DOI:10.37647/0132-2486-2021-109-2-18-24 *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, набір біологічного матеріалу у пацієнтів для визначення мікроРНК, проведено аналіз залежності показників експресії мікроРНК від віку, статі та періоду статевого розвитку пацієнтів, визначено фактори ризику розвитку остеоартрозу у досліджуваних групах, написання статті). Фахове видання, категорія Б.*

20. Голюк ЄЛ, Поляченко ЮВ, Страфун СС, Гайович ІВ, Пшеничний ТЄ. Концептуальні засади застосування регенеративних технологій при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2021;(3):20-27. DOI:10.37647/0132-2486-2021-110-3-20-27 *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, розроблено класифікацію та засади застосування біотехнологічних*

продуктів у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів, написання статті) Фахове видання, категорія Б.

21. Bezdieniezhnykh N, Holiuk Ye, Gerasymenko S, Saulenko K, Mayko V, Lykhova O. Evaluation of in vitro biocompatibility of scaffolds for the repair of bone defects. Cell and Organ Transplantology. 2021;9(2):96-102. DOI: 10.22494/cot.v9i2.128 (Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, набір та обробку біологічного матеріалу для дослідження, інтерпретацію результатів дослідження, редагування статті). Фахове видання, категорія А, індексація в Scopus, квартиль Q4.

22. Bondariev G, Strafun S, Holiuk Ye, Saulenko K, Darovskyi O, Syvak A. Comparative analysis of the use of L-PRP/L-PCP injections, arthroscopic partial resection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of the meniscus tears. Cell and Organ Transplantology. 2022;10(1):4-8. DOI: 10.22494/cot.v10i1.133 (Здобувачем проведено лікування переважної більшості пацієнтів у групах дослідження, аналіз результатів дослідження, редагування статті). Фахове видання, категорія А, індексація в Scopus, квартиль Q4.

23. Strafun S, Holiuk Ye, Pschenychny T. Protocol for the examination and selection of potential living donors of bone tissue for the production of allografts Cell and Organ Transplantology. 2022;10(2):108-113. DOI: 10.22494/cot.v10i2.145 (Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, розроблено протокол відбору донорів кісткової тканини для виготовлення скаффолдів, аналіз результатів дослідження, написання статті). Фахове видання, категорія А, індексація в Scopus, квартиль Q4.

24. Holiuk Ye, Melnyk M, Filipchuk V, Ostapenko T, Strafun S. Skeletal maturity as a biomarker for determining indications for regenerative interventional technologies in adolescent patients with hip and knee diseases Cell and Organ Transplantology. 2023;11(1):14-24. DOI: 10.22494/cot.v11i1.150 (Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, розроблено алгоритм застосування скелетної зрілості, як біомаркера для встановлення показань до застосування регенеративних інтервенційних технологій у дітей та підлітків з захворюваннями кульшового та колінного суглобів, проведено аналіз результатів дослідження, написання статті). Фахове видання, категорія А, індексація в Scopus, квартиль Q4.

25. Страфун СС, Голюк ЄЛ. Методологія обстеження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних інтервенційних технологій. Terra Orthopaedica. 2023;(3):22-31. (Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, розроблено методологію обстеження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних інтервенційних технологій, написання статті) Фахове видання, категорія Б.

26. Strafun S, Haiko O, Holiuk Ye, Klymchuk L, Maslova T. Ultrasound-guided accesses for regenerative injection therapy of the hip and knee Cell and Organ Transplantology. 2024;12(1):28-37. DOI: 10.22494/cot.v12i1.164 (Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, розроблено ультразвукові доступи до колінного та кульшового суглобів при застосуванні регенеративних

інтервенційних технологій, написання статті). Фахове видання, категорія А, індексація в Scopus, квартиль Q4.

27. Holiuk Ye, Strafun S, Lushchii O, Ostapenko T, Smorzhevskiy V. Development of classification and criteria of quality and safety of autologous platelet concentrates for regenerative injection therapy in traumatology and orthopedics. Cell and Organ Transplantology. 2024;12(2):76-83. DOI: 10.22494/cot.v12i2.167 (Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, проліковано переважну більшість пацієнтів у групах дослідження, розроблено класифікацію та критерії якості і безпеки аутологічних тромбоконтратів для застосування в клінічній практиці, написання статті). Фахове видання, категорія А, індексація в Scopus, квартиль Q4.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

28. Голюк ЄЛ, Філіпчук ВВ, Науменко НО. Визначення скелетної зрілості кульшових суглобів дітей та підлітків у реконструктивній хірургії кульшових суглобів. Тези у збірнику наукових праць XVI з'їзду ортопедів-травматологів України, Харків. 2013:314-315. (Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, інтерпретацію алгоритму оцінки скелетної зрілості, написання тез)

29. Кабацій МС, Філіпчук ВВ, Голюк ЄЛ, Мельник МВ, Немеш ММ. Малоінвазивні оперативні втручання в ранніх стадіях хвороби Блаунта. Тези у збірнику наукових праць XVI з'їзду ортопедів-травматологів України, Харків. 2013:327-328. (Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, аналіз результатів лікування пацієнтів з хворобою Ерлахера-Блаунта залежно від віку та варіанту оперативного лікування, редагування тез).

30. Голюк ЄЛ. Регенеративні технології в травматології та ортопедії: можливості та перспективи. Тези доповіді міжнародної конференції «Актуальні питання сучасної пластичної хірургії, естетичної медицини та дерматології», Одеса. 2015:29. (Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, розроблено методологічні засади застосування регенеративних технологій в травматології та ортопедії, написання тез).

31. Голюк ЄЛ, Пшеничний ТЄ. Застосування регенеративних технологій в травматології та ортопедії. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук 2 XXI ст.», Львів. 2015:45-47. (Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, розроблено показання та протипоказання до застосування регенеративних технологій в травматології та ортопедії, написання тез).

32. Goliuk I, Filipchuk V, Kabatsii M, Melnyk M. Czinniki ryzyka spastycznego przemieszczenie uda u pacjentow z mozgowym porazeniem dziciecy. Tezy XXV Sympozium Sekcji Ortopedii Dzieciecej Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego I Traumatologicznego, Zakopane. 2015:4. (Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, інтерпретацію алгоритму оцінки скелетної зрілості у пацієнтів з дитячим церебральним паралічем, як прогностичного фактору спастичного зміщення стегнової кістки, статистична обробка результатів, написання тез).

33. Holiuk Y, Filipchuk V. The role of epiphyseal remodeling for treatment of epiphyseolysis capitis femoris. Abstracts from 12-th Congress of the European Hip

Society, Munich. 2016. Hip Int. 2016 Sep 6:26 S.75-76. DOI: 10.5301/hipint.5000450. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, розроблено кут ремоделяції епіфізарно-метафізарного переходу, проведено інтерпретацію алгоритму оцінки скелетної зрілості, як прогностичного фактору ремоделяції епіфізарно-метафізарного переходу у пацієнтів з юнацьким епіфізеолізмом головки стегнової кістки, статистична обробка результатів, написання тез).* Фахове видання, категорія А, індексація в Scopus, квартиль Q2.

34. Holiuk Y, Filipchuk V, Kabatsii. Prophylactic pinning in epiphyseolysis capitis femoris. Abstracts from 12-th Congress of the European Hip Society, Munich. 2016. Hip Int. 2016 Sep 6:26 S.75. DOI: 10.5301/hipint.5000450. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, проведено інтерпретацію алгоритму оцінки скелетної зрілості, як прогностичного фактору зміщення головки стегнової кістки у пацієнтів з юнацьким епіфізеолізмом головки стегнової кістки, статистична обробка результатів, написання тез).* Фахове видання, категорія А, індексація в Scopus, квартиль Q2.

35. Holiuk Y, Filipchuk V, Kabatsii M, Melnyk M. Risk factors of hip luxation in cerebral palsy. Abstract book from 37-th SICOT Orthopedic World Congress, Rome. 2016:44449. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, інтерпретацію алгоритму оцінки скелетної зрілості у пацієнтів з дитячим церебральним паралічем, як прогностичного фактору спастичного зміщення стегнової кістки, статистична обробка результатів, написання тез).*

36. Rakukha A, Holiuk Y, Pshenychnyi T, Maslova T. The effect of L-PRP and PPP on metabolic polarization of human monocytes in vitro. Abstracts from 2-nd International scientific conference “Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21-st century”, Kyiv, 2016: 141-142. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, набір біологічного матеріалу для дослідження, статистична обробка результатів дослідження, редагування тез).*

37. Голюк ЄЛ, Філіпчук ВВ., Кабацій МС, Мельник МВ. Прогнозування спастичного зміщення стегна у пацієнтів з дитячим церебральним паралічем. Тези у збірнику наукових праць XVII з'їзду ортопедів-травматологів України, Київ. 2016:127. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, інтерпретацію алгоритму оцінки скелетної зрілості у пацієнтів з дитячим церебральним паралічем, як прогностичного фактору спастичного зміщення стегнової кістки, статистична обробка результатів, написання тез).*

38. Кабацій МС, Голюк ЄЛ, Немеш ММ. Фактори ризику рецидиву варусної деформації гомілки при хворобі Блаунта. Тези у збірнику наукових праць XVII з'їзду ортопедів-травматологів України, Київ. 2016:142. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, проведено інтерпретацію оцінки скелетної зрілості, як біомаркера рецидивів деформації гомілки при хворобі Ерлахера-Блаунта, редагування тез).*

39. Голюк ЄЛ. Питання трансплантології в травматології та ортопедії: проблеми та шляхи їх вирішення. Тези у збірнику наукових праць XVII з'їзду ортопедів-травматологів України, Київ. 2016:239. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, розроблено класифікацію біотехнологічних продуктів для застосування в травматології та ортопедії, написання тез).*

40. Голюк ЄЛ, Пшеничний ТЄ, Маслова ТС, Ліненко ОМ. Досвід застосування методик пролотерапії при патології опорно-рухового апарату. Тези доповіді науково-практичної конференції «Інноваційні напрями в генетичній та регенеративній медицині», Київ. 2017. Cell Organ Transplantology, 2017; 5(2):220. DOI: 10.22494/cot.v5i2.79 (Здобувачем проведено лікування переважної більшості пацієнтів у групах дослідження, інтерпретацію та статистичну обробку результатів дослідження, написання тез). Фахове видання, категорія Б.

41. Голюк ЄЛ, Пшеничний ТЄ, Маслова ТС, Бондарєв ГГ. Застосування регенеративних ін'єкційних технік у пацієнтів ортопедо-травматологічного профілю. Тези доповіді науково-практичної конференції «Інноваційні напрями в генетичній та регенеративній медицині», Київ. 2017. Cell Organ Transplantology, 2017; 5(2):221. DOI: 10.22494/cot.v5i2.79 (Здобувачем проведено лікування переважної більшості пацієнтів у групах дослідження, інтерпретацію та статистичну обробку результатів дослідження, написання тез). Фахове видання, категорія Б.

42. Бондарєв ГГ, Голюк ЄЛ. Наш досвід застосування цитокін-терапії при лікуванні хронічного синовіту колінних суглобів, викликаного сталим фізичним навантаженням. Тези доповіді науково-практичної конференції «Інноваційні напрями в генетичній та регенеративній медицині», Київ. 2017. Cell Organ Transplantology, 2017; 5(2):225. DOI: 10.22494/cot.v5i2.79 (Здобувачем проведено інтерпретацію результатів лікування переважної більшості пацієнтів, редагування тез). Фахове видання, категорія Б.

43. Голюк ЄЛ, Пшеничний ТЄ, Маслова ТС, Бондарєв ГГ. Виробництво алогенних кісткових скаффолдів за технологією локального (госпітального) кісткового банку. Тези доповіді науково-практичної конференції «Інноваційні напрями в генетичній та регенеративній медицині», Київ. 2017. Cell Organ Transplantology, 2017; 5(2):229. DOI: 10.22494/cot.v5i2.79 (Здобувачем розроблено опитувальник донора кісткової тканини, модифіковано методiku виготовлення кісткових скаффолдів, написання тез). Фахове видання, категорія Б.

44. Голюк ЄЛ., Пшеничний ТЄ, Бондарєв ГГ., Сауленко КО. Досвід використання збагаченої тромбоцитами плазми у пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба. Тези доповіді в збірнику матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Нові технології в ортопедії та травматології», Одеса. 2018:41-45. (Здобувачем проведено лікування переважної більшості пацієнтів у групах дослідження, інтерпретацію та статистичну обробку результатів дослідження, написання тез).

45. Бондарєв ГГ, Голюк ЄЛ, Пшеничний ТЄ, Сауленко КО. Чорнобай СП. PRP-терапія в комбінації з низькомолекулярною гіалуроновою кислотою в лікуванні неускладнених розривів менісків. Тези доповіді в збірнику матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Нові технології в ортопедії та травматології», Одеса. 2018:11-12. (Здобувачем проведено лікування переважної більшості пацієнтів у групах дослідження, інтерпретацію та статистичну обробку результатів дослідження, написання тез).

46. Голюк ЄЛ, Пшеничний ТЄ, Сауленко КО, Бондарєв ГГ. Сучасні аспекти функціонування кісткових банків в Україні. Тези доповіді в збірнику матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Нові технології в ортопедії та травматології», Одеса. 2018:45-46. *(Здобувачем розроблено опитувальник донора кісткової тканини, модифіковано методiku виготовлення кісткових скаффолдів, написання тез).*

47. Марциняк СМ, Чорнобай СП, Голюк ЄЛ, Бондарєв ГГ. Наш досвід консервативного лікування дегенеративних захворювань суглобів із застосуванням технологій регенеративної медицини. Тези доповіді в збірнику матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Нові технології в ортопедії та травматології», Одеса. 2018:99-103. *(Здобувачем проведено лікування частини пацієнтів у групах дослідження, редагування тез).*

48. Holiuk Ye, Pschenychny T, Lyhodi V. Platelet rich plasma for treatment of the knee meniscal lesions. Proceedings of the first International Conference of European Academy of Science, Bonn. 2018:36-37. *(Здобувачем проведено лікування переважної більшості пацієнтів у групах дослідження, інтерпретацію та статистичну обробку результатів дослідження, написання тез).*

49. Голюк ЄЛ, Магомедов СМ, Пшеничний ТЄ, Бондарєв ГГ. Біоетичні аспекти роботи з живими донорами. Тези доповіді у матеріалах 7-го Національного конгресу з біоетики, Київ. 2019:69-70. *(Здобувачем розроблено протокол та біоетичні аспекти роботи з живими донорами кісткової тканини, написання тез).*

50. Голюк ЄЛ, Яворовська ВІ, Сауленко КО. Дослідження регенераторних ефектів збагаченої тромбоцитами плазми in vitro. Тези доповіді у збірнику наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України, Івано-Франківськ. 2019:158-159. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, набір біологічного матеріалу для дослідження, статистична обробка результатів дослідження, написання тез).*

51. Чорнобай СП, Марциняк СМ, Голюк ЄЛ, Бондарєв ГГ. Застосування різних видів регенеративних технологій у високоспеціалізованій амбулаторній допомозі. Тези доповіді у збірнику наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України, Івано-Франківськ. 2019:163. *(Здобувачем проведено лікування частини пацієнтів у групах дослідження, редагування тез).*

52. Голюк ЄЛ, Пшеничний ТЄ, Сауленко КО, Бондарєв ГГ. Збагачена тромбоцитами плазма в лікуванні пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів. Тези доповіді у збірнику наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України, Івано-Франківськ. 2019:163-164. *(Здобувачем проведено лікування переважної більшості пацієнтів у групах дослідження, інтерпретацію та статистичну обробку результатів дослідження, написання тез).*

53. Бондарєв ГГ, Голюк ЄЛ, Пшеничний ТЄ, Сауленко КО, Марциняк СМ, Чорнобай СП. Лікування розривів менісків за допомогою регенеративних ін'єкційних технік. Тези доповіді у збірнику наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України, Івано-Франківськ. 2019:164. *(Здобувачем проведено лікування переважної більшості пацієнтів у групах дослідження,*

інтерпретацію та статистичну обробку результатів дослідження, редагування тез).

54. Чорнобай СП, Марциняк СМ, Голюк ЄЛ, Бондарев ГГ. Перший досвід використання регенеративних технологій у лікуванні застарілих пошкоджень плечового суглоба. Тези доповіді у збірнику наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України, Івано-Франківськ. 2019:166-167. *(Здобувачем проведено лікування частини пацієнтів у групах дослідження, редагування тез).*

55. Голюк ЄЛ, Пшеничний ТЄ, Бондарев ГГ, Сауленко КО. Регенеративна ін'єкційна терапія в травматології та ортопедії. Тези доповіді у збірнику наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України, Івано-Франківськ. 2019:167. *(Здобувачем розроблено концептуальні та методологічні засади застосування регенеративної ін'єкційної терапії в травматології та ортопедії, розроблено класифікацію маломаніпульованих біотехнологічних продуктів з прериферичної крові, кісткового мозку та жирової тканини для регенеративної ін'єкційної терапії, написання тез).*

56. Кабацій МС, Голюк ЄЛ, Філіпчук ВВ, Мельник МВ, Лук'янова НЮ. Клініко-генеалогічне та епігенетичне обстеження пацієнтів з юнацьким епіфізеолізом головки стегнової кістки. Тези доповіді у збірнику наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України, Івано-Франківськ. 2019:215. *(Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, набір біологічного матеріалу у пацієнтів для визначення мікроРНК, проведено аналіз залежності показників експресії мікроРНК від віку, статі та періоду статевого розвитку пацієнтів, визначено фактори ризику розвитку остеоартрозу у досліджуваних групах, написання тез).*

57. Голюк ЄЛ, Пшеничний ТЄ, Тимочук ВВ. Перший досвід використання аллопластики у лікуванні хибних суглобів довгих кісток нижніх кінцівок. Тези доповіді у збірнику наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України, Івано-Франківськ. 2019:320. *(Здобувачем розроблено методологію виготовлення скаффолдів за технологією госпітального кісткового банку, проведено інтерпретацію результатів дослідження, редагування тез).*

58. Голюк ЄЛ, Пшеничний ТЄ, Бондарев ГГ. Використання PRP та її похідних у пацієнтів з гонартрозом. Тези доповіді в матеріалах III-го з'їзду Всеукраїнської асоціації травматології та остеосинтезу, Київ. 2020:14. *(Здобувачем проведено лікування переважної більшості пацієнтів у групах дослідження, інтерпретацію та статистичну обробку результатів дослідження, редагування тез).*

59. Бондарев ГГ, Голюк ЄЛ, Пшеничний ТЄ, Сауленко КО. Лікування розривів менісків за допомогою клітинної терапії. Тези доповіді в матеріалах III-го з'їзду Всеукраїнської асоціації травматології та остеосинтезу, Київ. 2020:30 *(Здобувачем проведено лікування переважної більшості пацієнтів у групах дослідження, інтерпретацію та статистичну обробку результатів дослідження, редагування тез).*

60. Lushchii OM, Holiuk YL. Our experience in the use of autologous platelet concentrates in traumatology and orthopedics. The materials of the XVIII Ukrainian

Conference of Young Scientists of IMBG of NAS of Ukraine, Kyiv. 2024. Biopolymers and Cell, 2024. Vol. 40. N 2:161. DOI.org/10.7124/bc.000AB8. *(Здобувачем розроблено класифікацію та критерії якості і безпеки маломаніпульованих біотехнологічних продуктів з периферичної крові, розроблено новий біотехнологічний продукт- дозований аутологічний концентрат тромбоцитів, редагування тез). Фахове видання, категорія А, індексація в Scopus, квартиль Q4.*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

61. Голюк ЄЛ. Технологія локального кісткового банку тепер доступна в Україні. Альманах, 2018. №1:48-56 *(Здобувачем розроблено методологію виготовлення скаффолдів за технологією госпітального кісткового банку, написання статті).*

62. Габрієлян АВ, Голюк ЄЛ, Домбровський ДБ, Кирик ВМ, Медведєв ВВ, Руденко СА, Шаблій ВА. Новітні методи застосування стовбурових клітин і біоінженерних технологій у регенеративній медицині. Реф. роботи, удостоєної Національної премії ім. Бориса Патона, Київ, 2021 р. <https://www.kdpu-nt.gov.ua/uk/content/novitni-metody-zastosuvannya-stovburovyh-klityn-i-bioinzhenernyh-tehnologiy-u-regenerativnyi>. *(Здобувачем розроблено протокол виготовлення скаффолдів за технологією госпітального кісткового банку, проведено інтерпретацію, аналіз та статистичну обробку результатів лікування пацієнтів ортопедо-травматологічного профілю за допомогою регенеративних інтервенційних технологій, оформлення фрагменту роботи).*

63. Страфун СС, Голюк ЄЛ, Пшеничний ТЄ, Таранюк ОВ, Бондарєв ГГ, Маслова ТС. Виготовлення алогенних кісткових скаффолдів за технологією госпітального кісткового банку (методичні рекомендації), Київ. 2023:28 с. *(Здобувачем розроблено методологію вибору донорів та виготовлення скаффолдів за технологією госпітального кісткового банку, написання методичних рекомендацій).*

64. Голюк ЄЛ, Остапенко ТА, Безденежних НО. Спосіб приготування кісткового матриксу: пат. 115102 Україна. №u201606126; заявл. 06.06.2016; опубл. 10.04.2017, бюл. № 7. *(Здобувачем розроблено модель, оформлено заявку на патент).*

65. Голюк ЄЛ, Остапенко ТА, Безденежних НО. Спосіб приготування кісткового матриксу: пат. 115103 Україна. №u201606127; заявл. 06.06.2016; опубл. 10.04.2017, бюл. № 7. *(Здобувачем розроблено модель, оформлено заявку на патент).*

66. Голюк ЄЛ, Остапенко ТА., Безденежних НО. Спосіб приготування кісткового матриксу: пат. 115104 Україна. №u201606128; заявл. 06.06.2016; опубл. 10.04.2017, бюл. № 7. *(Здобувачем розроблено модель, оформлено заявку на патент).*

67. Герасименко СІ, Голюк ЄЛ, Герасименко АС. Спосіб застосування кісткового матриксу: пат. 115167 Україна. №u201606190; заявл. 02.09.2016; опубл. 10.04.2017, бюл. № 7. *(Здобувачем розроблено модель, оформлено заявку на патент).*

68. Герасименко СІ, Голюк ЄЛ, Герасименко АС, Маслова ТС, Пшеничний ТЄ, Ракуха ГВ. Спосіб застосування кісткового матриксу: пат. 115168 Україна. №u201606191; заявл. 02.09.2016; опубл. 10.04.2017, бюл. № 7. *(Здобувачем розроблено модель, оформлено заявку на патент).*

69. Герасименко СІ, Голюк ЄЛ, Герасименко АС, Маслова ТС, Пшеничний ТЄ, Ракуха ГВ. Спосіб застосування кісткового матриксу: пат. 115169 Україна. №u201606192; заявл. 02.09.2016; опубл. 10.04.2017, бюл. № 7. *(Здобувачем розроблено модель, оформлено заявку на патент).*

70. Герасименко СІ, Голюк ЄЛ, Герасименко АС, Маслова ТС, Пшеничний ТЄ, Ракуха ГВ. Спосіб застосування кісткового матриксу: пат. 115170 Україна. №u201606193; заявл. 02.09.2016; опубл. 10.04.2017, бюл. № 7. *(Здобувачем розроблено модель, оформлено заявку на патент).*

71. Герасименко СІ, Голюк ЄЛ, Герасименко АС, Маслова ТС, Пшеничний ТЄ, Ракуха ГВ. Спосіб застосування кісткового матриксу: пат. 115171 Україна. №u201606194; заявл. 02.09.2016; опубл. 10.04.2017, бюл. № 7. *(Здобувачем розроблено модель, оформлено заявку на патент).*

72. Кабацій МС, Голюк ЄЛ Філіпчук ВВ, Мельник МВ. Спосіб визначення періоду скелетної зрілості у дітей та підлітків: пат. 137774 Україна. №u201903309; заявл. 02.04.2019; опубл. 11.11.2019, бюл. № 21. *(Здобувачем розроблено модель, оформлено заявку на патент).*

73. Страфун СС, Голюк ЄЛ, Сауленко КО, Магомедов СМ, Луцій ОМ, Пшеничний ТЄ, Маслова ТС, Поліщук ЛВ, Безденєжних НО, Лихова ОО. Спосіб приготування дозованого аутологічного концентрату тромбоцитів людини: пат. 152869 Україна. №u202203813; заявл. 13.10.2022; опубл. 19.04.2023, бюл. № 16. *(Здобувачем розроблено модель, оформлено заявку на патент).*

74. Страфун СС, Голюк ЄЛ, Маслова ТС, Мельник МВ, Пшеничний ТЄ. Навігатор для проведення троакара при тунелізації проксимального відділу стегнової кістки: пат. 155438 Україна. №u2023 03958; заявл. 18.08.2023; опубл. 28.02.2024, бюл. № 9. *(Здобувачем розроблено модель, оформлено заявку на патент).*

АНОТАЦІЯ

Голюк Є.Л. Регенеративні інтервенційні технології при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів (клініко-експериментальне дослідження) – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 «Травматологія та ортопедія» (222 – Медицина) – ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, 2025.

За результатами експериментального *in vitro* дослідження встановлено протизапальний, прорегенеративний, антидеструктивний вплив мінімально маніпульованих біотехнологічних продуктів на прикладі концентратів периферичної крові. Розроблено методологію обстеження донорів кісткової тканини для виготовлення скаффолдів та методологію виготовлення кісткових скаффолдів з головок стегнових кісток. Розроблено технології і методики забору та обробки біотехнологічних продуктів з периферичної крові, аспірату кісткового мозку та жирової тканини. Розроблено класифікацію біотехнологічних продуктів. Встановлено критерії якості та безпеки біотехнологічних продуктів та їх застосування. Розроблено концептуальні засади персоналізованого підходу до застосування регенеративних інтервенційних технологій у досліджуваних пацієнтів.

Ключові слова: остеоартроз, асептичний некроз, кульшовий суглоб, колінний суглоб, регенеративні технології, біотехнологічні продукти, скаффолди, біомаркери, скелетна зрілість, ремоделювання, збагачена тромбоцитами плазма, аутологічні концентрати периферичної крові, аспірат кісткового мозку, персоналізований підхід.

ANNOTATION

Holiuk Ye. L. Regenerative interventional technologies in osteoarthritis and avascular necrosis of the hip and knee (clinical and experimental study) – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.21 “Traumatology and Orthopedics” (222 – Medicine). – State Institution “Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2025.

According to the results of an experimental *in vitro* study, the anti-inflammatory, pro-regenerative, anti-destructive effect of minimally manipulated biotechnological products on the example of peripheral blood concentrates was established.

A methodology for examining bone tissue donors for the manufacture of scaffolds was developed. A methodology for manufacturing bone scaffolds from femoral heads obtained from living donors during hip joint replacement was developed. Technologies and methods for the collection and processing of biotechnological products from peripheral blood, bone marrow aspirate and adipose tissue have been developed. A classification of biotechnological products, a method for obtaining a dosed autologous human platelet concentrate and methods for obtaining combined biotechnological products based on allogeneic bone scaffolds and autologous peripheral blood concentrates, bone marrow aspirate and adipose tissue for

intraosseous administration have been developed. Laboratory, morphological, morphogenetic, epigenetic, proliferative, microbiological, imaging and clinical criteria for the quality and safety of biotechnological products and their application have been established. A methodology for clinical, laboratory and instrumental examination of patients using regenerative technologies has been developed, as well as ultrasound navigational accesses to the hip and knee joints for interventional administration of biotechnological products. The method for intraosseous administration of biotechnological products has been improved. Methodological principles for the use of regenerative technologies in children and adolescents with diseases of the hip and knee joints were also developed based on the analysis of biomarkers such as skeletal maturity and the period of sexual development.

Conceptual principles of a personalized approach to the use of regenerative interventional technologies in the studied patients were developed.

Keywords: osteoarthritis, avascular necrosis, hip, knee joint, regenerative technologies, biotechnological products, scaffolds, biomarkers, skeletal maturity, remodeling, platelet rich plasma, autologous peripheral blood concentrates, bone marrow aspirate, personalized approach.