

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

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

представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за
спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедія (222 – Медицина)

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Актуальність теми дослідження. За даними ВООЗ артроз колінних та кульшових суглобів знаходиться на 4-му місці у світі серед основних причин непрацездатності у жінок та на 8-му у чоловіків. У кожної 3-ї людини від 40 до 64 років діагностується артроз суглобів. З віком це показник зростає до 97%. Відомо, що артроз виникає в будь-яких суглобах. Саме тому дисертаційна робота Голюка Євгена Леонтійовича є актуальною.

По офіційним даним в Україні нараховується 4 мільйони пацієнтів на артроз, і цей показник має тенденцію до зростання. В загальній структурі захворюваності в Україні артроз займає 3-тє місце після хвороб кровообігу та травлення, а в структурі первинної інвалідизації посідає 2-ге місце.

Ендопротезування колінних та кульшових суглобів не завжди задовольняє пацієнта. У зв'язку з обмеженою ефективністю традиційних методів лікування, регенеративні технології розглядаються як перспективна альтернатива в терапії остеоартрозу та асептичного некрозу колінного і кульшового суглобів. У зв'язку з цим робота є актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.

Дослідження проведені в рамках виконання планових науково-дослідних робіт науково-практичного центру регенеративної ортопедії та інноваційних біомедичних технологій та відділу реконструктивної ортопедії та травматології дитячого та юнацького віку Державної установи «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.

Публікації результатів дослідження

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

Наукова новизна дослідження

Автором уперше детально представлено класифікацію аутологічних тромбоконцентратів за такими параметрами, як концентрація тромбоцитів, співвідношення тромбоцитів до лейкоцитів, візуалізаційні характеристики, а також запропоновано критерії якості та безпеки клітинних форм аутологічних тромбоконцентратів:

- тромбоцитарний індекс аутологічного тромбоконцентрату — співвідношення початкової концентрації тромбоцитів у первинному аналізі крові пацієнта до концентрації тромбоцитів у біотехнологічному продукті;

- лейкоцитарний індекс аутологічного тромбоконцентрату — співвідношення початкової концентрації лейкоцитів у первинному аналізі крові пацієнта до концентрації лейкоцитів у біотехнологічному продукті;
- індекс лейкоцитарно-тромбоцитарного співвідношення аутологічного тромбоконцентрату — співвідношення концентрацій лейкоцитів та тромбоцитів у біотехнологічному продукті.

Уперше розроблено критерії якості та безпеки мінімально маніпульованих біотехнологічних продуктів, отриманих з аспірату кісткового мозку, та визначено три варіанти аспірату:

тип 1 — поліморфний (із наявністю клітин-попередників усіх типів у межах норми);

тип 2 — помірно клітинний (із наявністю всіх типів клітин-попередників, проте деякі з них — нижче референтних значень);

тип 3 — гіпоклітинний (із наявністю більшості типів клітин-попередників, однак частина з них — нижче норми).

Уперше, за результатами порівняльної оцінки впливу різних типів скаффолдів на життєздатність нормальних фібробластів людини, встановлено, що найменшу антипроліферативну дію спричиняють скаффолди, виготовлені на основі алогенного кісткового матриксу за технологією госпітального кісткового банку.

Уперше встановлено, що збагачена тромбоцитами плазма (ЗТП) покращує виживаність фібробластів та підвищує їхню проліферативну активність. Модифікація скаффолду з алогенного кісткового матриксу, обробленого термічно за технологією госпітального кісткового банку, 70% етиловим спиртом сприяє підвищенню його біосумісності щодо фібробластів людини. Деліпідизація такого скаффолду в комбінації із ЗТП забезпечує посилення остеоіндуктивних властивостей матриксу, що може супроводжуватись покращенням його регенеративного потенціалу та подовженням тривалості отриманого терапевтичного ефекту.

Уперше, за результатами аналізу процесів виготовлення та застосування біотехнологічних продуктів у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового й колінного суглобів, розроблено критерії їх якості та безпеки.

Практичне значення отриманих результатів

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

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

Розроблено навігатор для оптимізації внутрішньокісткового введення біотехнологічних продуктів пацієнтам з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів та ультразвукові доступи до структур колінного та кульшового суглобів.

Запроваджено методологію обстеження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних інтервенційних технологій та методологію застосування регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів дитячого та підліткового віку з захворюваннями кульшового та колінного суглобів.

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

Обсяг та структура дисертаційної роботи

Дисертація викладена українською мовою і складається з вступу, 8 розділів, висновків, списку використаних джерел, 7 додатків. Загальний обсяг 456 сторінок друкованого тексту, в тому числі 327 сторінок основного тексту, 38 таблиць і 189 рисунків включно. Список використаних джерел містить 402 посилання.

Розділ 1. Огляд літератури та обґрунтування актуальності дослідження

У цьому розділі висвітлено актуальність обраної тематики та проведено детальний аналіз сучасного стану проблеми на основі огляду наукових джерел. Окреслено основні тенденції, підходи та проблемні аспекти застосування регенеративних інтервенційних технологій у лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів.

Розділ 2. Напрямки та групи аналізу регенеративних інтервенційних технологій та результатів їх застосування у пацієнтів з остеонекрозом та асептичним некрозом кульшових та колінних суглобів. Дизайн, матеріали та методи дослідження

Представлено загальну концепцію дослідження, його дизайн, обґрунтування вибору методів та матеріалів. Систематизовано основні напрями та групи аналізу регенеративних інтервенційних технологій і результати їх застосування у пацієнтів з остеоартрозом і асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів.

Розділ 3. Регенеративні ефекти біотехнологічних продуктів *in vitro* на прикладі збагаченої тромбоцитами плазми та їх похідних. Складається з трьох підрозділів

Розділ присвячено лабораторним дослідженням регенеративного потенціалу біотехнологічних продуктів. Представлено методики *in vitro*-оцінки життєздатності клітин у взаємодії з різними типами біоматеріалів, а також зі збагаченою тромбоцитами плазмою.

Розділ 4. Методологія виготовлення скаффолдів з алогенного кісткового матриксу

Описано технологічні етапи виготовлення скаффолдів на основі алогенного кісткового матриксу, реалізовані за методиками госпітального кісткового банку. Розглянуто методи стерилізації, термічної обробки, деліпідізації та модифікації для підвищення біосумісності.

Розділ 5. Розробка технологій виготовлення мінімально маніпульованих аутологічних біотехнологічних продуктів

У розділі представлено технології отримання біопродуктів із периферичної крові, аспірату кісткового мозку та жирової тканини. Розроблено та обґрунтовано критерії якості та безпеки для таких продуктів, із урахуванням клітинного складу, індексів тромбоцитів і лейкоцитів, біоактивних властивостей.

Розділ 6. Клінічна методологія: обстеження пацієнтів і застосування регенеративних технологій

Викладено підходи до клінічного обстеження та ведення пацієнтів із остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового й колінного суглобів. Описано протоколи застосування регенеративних інтервенційних технологій у дорослих, а також окремо — у дітей та підлітків із захворюваннями відповідних суглобів.

Розділ 7. Аналіз результатів лікування, персоналізований підхід до застосування регенеративних інтервенційних технологій у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним артрозом кульшових та колінних суглобів та концептуальні засади застосування регенеративних технологій

Наведено детальний аналіз отриманих результатів, оцінку ефективності та безпечності застосованих технологій. Розглянуто концептуальні підходи до інтеграції регенеративних інтервенцій у сучасні схеми лікування дегенеративних уражень суглобів.

Розділ 8. Узагальнення та обговорення отриманих результатів дослідження

У цьому розділі здійснено всебічне обговорення результатів, їх інтерпретацію з позицій доказової медицини, порівняння з даними літератури та формулювання висновків щодо доцільності та перспектив подальшого застосування досліджених біотехнологічних підходів.

Впровадження результатів у практику

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

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

Недоліки та зауваження до дисертації, запитання

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

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

Відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Голюка Євгена Леонтійовича на здобуття наукового ступеня

докторамедичних наук за темою «Регенеративні інтервенційні технології при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів» (клініко-експериментальне дослідження) виконана в ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» є закінченою, самостійною роботою, яка формує новий напрямок ортопедії, що поєднує сучасні досягнення регенеративної медицини та високотехнологічних можливостей навігації.

У 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.

У розділі «Висновки» автором дано повну обґрунтовану відповідь на поставлені завдання, визначено теоретичне та практичне значення проведених досліджень. Таким чином дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, а отримані результати слід вважати такими, що не підлягають сумніву. Список використаних джерел містить вітчизняні та зарубіжні наукові публікації, оформлені відповідно до чинних стандартів. Загалом дисертація характеризується детальним і послідовним викладенням матеріалу та достатньою кількістю ілюстрацій.

Дисертаційна робота за актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням відповідає діючим вимогам нормативних документів щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук відповідає вимогам п. 7, 8 та не порушено пункт 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 р. № 1197. А її автор Голюк Євген Леонтійович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедія (222 – Медицина).

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. В дисертації наявні окремі орфографічні та стилістичні помилки, які принципово не

впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукової та практичної цінності.

Під час рецензування виникли наступні запитання, на які прошу дисертанта відповісти:

Запитання 1

Які переваги застосування донорської кісткової тканини, отриманої за технологією госпітального кісткового банку над аутологічною кістковою тканиною та іншими варіантами кістковопластичного матеріалу?

Запитання 2

Яка різниця та що спільного в оцінці ефективності результатів лікування за допомогою регенеративних технологій при остеоартрозі та асептичному некрозі?

Запитання 3

Які відмінності між персоналізованим та диференційованим підходом до лікування?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Голюка Євгена Леонтійовича на тему: «Регенеративні інтервенційні технології при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів», представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 222 «Медицина» (галузь знань 22 «Охорона здоров'я»), є завершеним самостійним дослідженням, виконана в ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України. Дисертаційна робота містить нове експериментальне рішення актуальної проблеми лікування остеоартрозу та асептичного некрозу кульшових та колінних суглобів. Дисертаційна робота має безперечну наукову новизну, теоретичне та практичне значення, висвітлена в публікаціях

та апробована в наукових конференціях з дотриманням академічної доброчесності та повною мірою відповідає вимогам п. 7, 8 та не порушено пункт 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 р. № 1197. А її автор Голюк Євген Леонтійович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедія (222 – Медицина). Дисертація оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». З огляду на викладене, автор роботи Голюк Євген Леонтійович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

доктор медичних наук,

професор кафедри ортопедії і травматології

Національного університету охорони здоров'я

ім. П.Л. Шупика



Олександр МОВЧАН