

ВІДГУК

опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри ортопедії і травматології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Анкіна Миколи Львовича на дисертаційну роботу Лазаренка Гліба Олеговича

«Визначення індивідуальної сумісності імплантатів в ортопедо – травматологічній практиці», яка подана до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 22.222.04 Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, що створена відповідно до наказу Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами № 219 від 25.05.2024 р., для захисту на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми дисертації

Дисертаційна робота присвячене дослідженню та висвітленню актуальності проблематики реакції організму на імпланти та дослідженню сумісності імплантів в практиці ортопедо-травматологічного профілю.

Використання металів в ортопедії значно поширене, і зростає занепокоєння щодо можливості розвитку реакцій гіперчутливості до металів, котрі входять до складу імплантатів. Як свідчать небагаточисленні дослідження, реакції гіперчутливості до металів не є поширеними, проте вони потребують детального аналізу та формування адекватної тактики лікування в разі появи.

Ортопедичні імпланти складаються зі сплавів нікелю, кобальту, хрому, молібдену, цирконію та/або титану, тоді як у фіксованих ортопедичних пристроях, таких як гвинти/пластини, використовується нержавіюча сталь.

Відсутність чітких клінічних вказівок у цій галузі, підкреслюють актуальність досліджень в даному напрямку.

Все вище викладене і підкреслює актуальність вибраного дисертантом

напрямку і теми наукового дослідження.

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

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС «Оптимізація хірургічного лікування хворих за мультимодальною програмою швидкого відновлення на основі удосконалення малоінвазивних оперативних втручань, зокрема із застосуванням нанобіосенсорних технологій та їх анестезіологічного забезпечення» Державний реєстраційний номер № 0122U000233 (ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС). Аспірант є співвиконавцем зазначеної ПДР.

3. Наукова новизна отриманих результатів

Здобувачем проведено глибокий аналіз та дослідження механізму реакції гіперчутливості та вплив реакції організму на імплантати.

Розроблено та апробовано модифіковану модель сенсibiliзації піддослідних тварин (щурів) на нікель, на якій досліджено реакцію організму на нікель вмісні ортопедичні імплантати з попередньою сенсibiliзацією до нікель та без сенсibiliзацією до цього елемента, в запропонованій тваринній моделі автор провів багатогранне дослідження реакції організму з застосуванням різноманітних інструментів.

В дослідженні були визначені найбільш інформативні, з клінічної точки зору, параметри та запропоновані нові оригінальні підходи до діагностики можливості виникнення подальшої реакції на імплантат.

При проведенні гістологічному дослідженні встановлено, що отримані морфологічні особливості запальної реакції подібні до типу побічних місцевих тканинних реакцій (ALTR) і побічних реакцій на металеві уламки (ARMD).

Вперше апробовано фізичний метод тестування імплантатів за допомогою методу атомно-силової мікроскопії та силової електроскопії з отриманими IgG на експериментальній моделі з викликаною штучною сенсibiliзацією на нікель для визначення можливості в подальшому виникнення реакції на матеріал імплантату.

4. Теоретичне значення одержаних результатів

Дисертантом в ході виконання роботи було проведено поглиблений аналіз світового досвіду проблематики, діагностики та методів лікування уявлення реакції гіперчутливості організму на імпланти.

Саме результати проведеного дослідження дозволили заповнити існуючі прогалини як у вітчизняній теоретичній базі знань, необхідних для розуміння та оцінки біологічної реакції на металеві імпланти в клінічному та нормативному контекстах. Адже однією з наших фундаментальних проблем є те, що механізми, що лежать в основі біологічних реакцій на металеві імпланти, не повністю зрозумілі, саме тому вважко розрізнити фактори, пов'язані з пристроєм, і фактори, пов'язані з пацієнтом, у вирішенні питань безпеки та ефективності.

5. Практичне значення одержаних результатів

Автором, на підставі детального аналізу було модифіковано метод сенсibilізації на Ni та апробовано в клінічних дослідженнях, що дозволило більш детально вивчити реакцію гіперчутливості на тваринній моделі.

Лазаренко Г.О. було розроблено, обґрунтовано та проведено тестування ортопедо-травматологічних імплантатів за допомогою атомно-силової мікроскопії (АСМ) з IgG реципієнта, що в подальшому дасть можливість встановлення майбутньої реакції на імплантат.

Проведене дослідження дасть змогу підвищити ефективність діагностики та лікування пацієнтів з реакцією гіперчутливості організму на імпланти.

Результати, отримані в ході проведення дисертаційного дослідження, значно розширюють горизонти діагностики реакції гіперчутливості до металів, розширює сучасні дані про фактори, які впливають на перебіг даної патології.

Практичне впровадження отриманих результатів дослідження в практику роботи лікарів-ортопедів-травматологів дадуть змогу підвищити ефективність діагностики та тактики лікування ускладнень у пацієнтів пов'язаних з використанням імплантатів та з реакцією гіперчутливості до металів.

6. Оцінка змісту та оформлення дисертації

Структура дисертаційної роботи відповідає актуальним вимогам. Текст дисертації складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділу з викладенням результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів роботи, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Використані джерела включають 316 найменування, більшість з яких не старше 5 років та підкреслюють актуальність обраної аспірантом тематики дослідження. Дисертаційна робота проілюстрована 56 рисунками та 11 таблицями. Назва роботи відповідає її змісту.

Розділ 1 «Вибір імпланту для пацієнта з підтвердженою гіперчутливістю до металів при первинному ендопротезуванні суглоба (огляд літератури)» складається з 5 підрозділів, які є чітко структурованими та пов'язаними між собою та розкривають сучасну проблематику. Дисертантом проаналізовані останні закордонні літературні дані відносно реакції гіперчутливості на метал, яка розглядається, як фактор виникнення реакції організму на імплантат. Проаналізовано джерела, що стосуються діагностики та лікування. До того ж, дисертантом ретельно висвітлені та узагальнені дані стосовно перед та післяопераційної діагностики реакції гіперчутливості.

В літературному огляді велика увага присвячена протоколам діагностики. Дисертантом чітко окреслені проблемні, суперечливі, не чітко висвітлені та відсутні в літературних джерелах дані і логічно обгрунтовано доцільність та актуальність проведення дисертаційного дослідження.

Розділ 2 «Програма, обсяг та методи наукового дослідження. Експериментальне дослідження на моделі тварин» складається з 2 підрозділів та присвячений матеріалам та методам дослідження.

В даному розділі надається дані запропонованої експериментальної тваринної моделі, клінічних, лабораторних, імунологічних, фізичних, морфологічних та статистичних методів дослідження.

Детально описано модифіковану експериментальну тваринну модель штучної сенсibiliзації на Ni, обґрунтовано підходи до формування груп порівняння.

Застосовані у даному дослідженні методи обстеження є загальноприйнятими для даної когорти обстежених та стандартизовані, що дало змогу одержувати дані з високим ступенем надійності. Обрані методи дозволяли адекватно вирішити завдання які були поставлені в дисертаційній праці, а групи обстеження були клінічно і статистично співставними, що дозволило провести статистично коректну обробку даних.

Розділ 3 «Дослідження реакцію організму на ортопедичні імпланти при наявності реакції гіперчутливості в експериментальній моделі на тваринах (результати власного дослідження)» складається з двох підрозділів та присвячені результатам дослідження дисертанта.

У ***першому*** підрозділі описуються результати лабораторних (рівень прозапальних факторів) та імунологічних досліджень (*хемокінового профілю у сироватках крові щурів та виділення імунглобулінів класу G*) після проведення штучної сенсibiliзації.

Встановлено відсутність достовірної різниці показників при дослідженні із використанням протокової цитофлуориметрії для визначення концентрації IFN- γ , IL-4, TNF- α в сироватці крові щурів за умов нікель-асоційованої сенсibiliзації, але специфічність MCP-1.

У ***другому*** підрозділі описується результати гістологічних, морфометричних та імуногістохімічних методів дослідження тканин навколо імпланту. Виявлено деякі відмінності у значущості морфологічних параметрів між досліджуваними групами. Описано тенденцію до більш інтенсивного колагеногенезу і аутофагії у дослідній групі, але більш інтенсивний прояв стресової реакції у клітинах контрольної групи. Це вказує на те, що виявлення специфічної реакції у тканинах на імплант, є напрочуд складним завданням та потребує додаткового вивчення.

Результати дослідження імплантатів з використанням методів скануючої електронної мікроскопії, атомно-силової мікроскопії та силової спектроскопії. В кожному вилученому зразку була виявлена корозія імпланту, але більш вираженою була в групі тварин з попередньою сенсibiliзацією до Ni.

Запропонований автором метод тестування за допомогою атомно-силової мікроскопії на основі функціоналізації IgG в проведеному дослідженні указує на потенційну можливість виникнення реакції на імплантат.

Розділ аналізу та узагальнення результатів роботи підсумовує основні результати дослідження та аналізує їх у порівнянні з даними літератури.

Сформульовані дисертантом *висновки та практичні рекомендації* є обґрунтованими та логічно випливають із отриманих результатів дослідження.

7. Ступінь обґрунтованості та вірогідності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота Назаренко Гліба Олеговича «Визначення індивідуальної сумісності імплантатів в ортопедо-травматологічній практиці» за своїм змістом, об'ємом, структурою, співвідношенням окремих елементів і оформленням відповідає основним нормативним вимогам, які ставляться до рукописів дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Висновки дисертаційної роботи є науково обґрунтованими, сформульовані автором дисертації на підставі результатів власних досліджень і повною мірою ґрунтуються на достатньому фактичному матеріалі та, у своїй сукупності, доводять тезу про досягнення мети – розв'язання актуального науково-практичного завдання. Усі дослідження виконані автором особисто.

Поряд з наведеними позитивними сторонами дисертації необхідно виділити наступні побажання та зауваження:

1. В дисертаційній роботі є орфографічні та стилістичні помилки.
2. В дисертаційній роботі представлена велика кількість малюнків.
3. Підписи під наведеними рисунками сформульовані некоректно.

Однак, вказані зауваження та побажання не носять принципового характеру і не знижують позитивної оцінки дисертації в цілому, а також викладених у ній основних наукових положень і висновків.

У порядку дискусії, під час офіційного захисту хотілося б отримати відповіді на наступні **запитання**:

1. Чому досліджувалася тільки реакція на нікель?
2. Які клінічні прояви алергічної реакції на нікель та умови переходу в загальні прояви запалення (лабораторні та клінічні)?
3. На яких етапах потрібно проводити дослідження на алергени при ендопротезуванні?
4. Як це робити в практиці? Відмінити операцію чи тип протезу?

8. Повнота викладення матеріалів в опублікованих наукових працях

За матеріалами дисертації в наукових спеціалізованих виданнях опубліковано 6 наукових робіт, що відображають основний зміст дисертаційної роботи, з них 4 у фахових періодичних наукових виданнях, затверджених МОН України, (з них 2 статті у фаховому виданні країни Європейського Союзу США), 2 патентів України на корисну модель та 12 тез. Основний внесок у підготовці матеріалів публікацій належить автору дослідження.

В опублікованих матеріалах повною мірою відображаються всі розділи рецензованої роботи.

9. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Дисертаційна робота Лазаренка Гліба Олеговича «Визначення індивідуальної сумісності імплантатів в ортопедо – травматологічній практиці» є завершеною науковою працею, що виконана дисертантом особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Аспіранту вдалось досягнути мети дослідження, виконати всі задачі дослідження та зробити відповідні висновки. Загальна оцінка дисертації – позитивна.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

10. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату фабрикації фальсифікації)

Під час виконання дисертації Лазаренко Г. О. дотримувався принципів академічної доброчесності що підтверджено відповідним висновком експертної комісії, результати перевірки на та аналізу матеріалів дисертації засвідчили відсутність ознак академічного плагіату фабрикації чи фальсифікації.

12 Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертаційна робота Лазаренка Гліба Олеговича «Визначення індивідуальної сумісності імплантатів в ортопедо – травматологічній практиці» на здобуття наукового ступеня доктора філософії на здобуття наукового ступеня доктора філософії повністю відповідає паспорту за спеціальністю 222 «Медицина» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» та профілю разової спеціалізованої вченої ради.

13. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії

В цілому необхідно зазначити, що дисертаційна робота Лазаренка Гліба Олеговича «Визначення індивідуальної сумісності імплантатів в ортопедо – травматологічній практиці» повністю відповідає п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.), які пред'являються до наукового захисту ступеня доктора філософії а її автор заслуговує на

присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професора,
завідувач кафедри ортопедії і травматології
НУОЗ України імені П.Л. Шупика



Ланкін Микола Львович

МОЗ України
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА
Підпис: *М. Анкіна*
ЗАСВІДЧУЮ
Учений секретар *М. Анкіна*
« 18 » *листопада* 20 *24* р.