

## **ВІДГУК**

**офіційної опонентки, завідувачки кафедри гістології та ембріології  
Тернопільського національного медичного університету імені  
І. Я. Горбачевського МОЗ України, докторки біологічних наук,  
професорки Небесної Зої Михайлівни  
на дисертаційну роботу Рябошапка Олега Миколайовича  
на тему «Роль мезенхімальних стовбурових клітин в активації  
репаративного остеогенезу (клініко-експериментальне дослідження)», що  
подана до захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.122 при  
Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова,  
яка створена відповідно до наказу ректора Вінницького національного  
медичного університету ім. М.І. Пирогова (№ 61 від 03 червня 2024 року)  
для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття  
ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за  
спеціальністю 222 «Медицина»**

### **1. Ступінь актуальності обраної теми.**

Ортопедо-травматологічна патологія посідає друге місце у світі після захворювань серцево-судинної системи та перше – серед причин непрацездатності та інвалідизації. Травми кінцівок є найрозповсюдженішими травмами. Серед них домінують травми довгих трубчастих кісток, кількість яких становить від 50,4 до 72,1 % усіх травм опорно-рухового апарату. Значна частина переломів довгих кісток припадає на діафізарні переломи. В Україна на їхню частку припадає 48,5 % випадків усіх переломів довгих кісток.

Лікування пацієнтів з діафізарними переломами кісток кінцівок, незважаючи на велику кількість досліджень з даної теми, є складним, спірним та неоднозначним завданням.

Притаманне сучасному суспільству зростання рівня травматизму та поширеності ортопедичної патології визначає необхідність удосконалення діагностики та лікування пошкоджень і захворювань системи опори та руху як пріоритетний напрямок розвитку охорони здоров'я. Покращення діагностичних можливостей сучасних неінвазивних методів візуалізації стану

кісток, суглобів та м'яких тканин, розширення сфери застосування артроскопії та високотехнологічних малоінвазивних способів остеосинтезу, розробка і вдосконалення складних реконструктивних операцій та ендопротезування дозволяють змінити концепцію надання ортопедо-травматологічної допомоги в рамках реформи охорони здоров'я.

З 2014 року до повномасштабного вторгнення та в період із 24 лютого 2022 року кількість тяжких поранень із формуванням дефектів кісткової тканини зросла і сягає приблизно 78%, у тому числі значно збільшилася частота поранень, при яких дефекти кісткової тканини становлять понад 6 см – до майже 28% (порівняно із 12% у період 2014-2022 рр.).

Терапія з використанням стовбурових клітин є новітнім методом лікування захворювань суглобів. Для цього використовуються гематопоетичні, індуковані плюрипотентні та мезенхімальні стовбурові клітини. Серед різних типів стовбурових клітин перинатальні мезенхімальні стовбурові клітини володіють низкою переваг для клінічного застосування. Важливими перевагами мезенхімальні стовбурові клітини, отриманих із післяродового матеріалу, порівняно зі стовбуровими клітинами з інших джерел дорослого організму чи ембріона, є доступність, економічність, мультипотентність, вищий регенеративний потенціал і низький ризик передачі інфекцій. На відміну від ембріональних та індукованих плюрипотентних клітин мезенхімальні стовбурові клітини позазародкових органів мають репресовані онкогени, тому не володіють пухлиногенністю. Мезенхімальні стовбурові клітини пуповини продукують різні цитокіни, серед яких інтерлейкіни, фактори росту, простагландин E<sub>2</sub>, фактор-інгібітор лейкемії тощо. Очевидно саме завдяки біологічно активним речовинам секретому, що володіють ангіогенним, антиапоптотичним, антиоксидантними і мітогенними ефектами, мезенхімальні стовбурові клітини стимулюють регенерацію пошкоджених тканин та органів.

У зв'язку з цим, дисертаційна робота Рябошапка Олега Миколайовича яка присвячена встановленню особливостей репаративного остеогенезу кісток за умови застосування мезенхімальних стовбурових клітин, лікування хворих з порушеннями репаративного остеогенезу з використанням мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин з застосуванням сучасних методик,

актуальна, своєчасна і важлива як з теоретичної так і практичної точки зору.

## **2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.**

Дисертаційна робота Рябошапка Олега Миколайовича виконана відповідно до плану наукових досліджень Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України і є фрагментом науково-дослідної теми: “Удосконалення методів діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з травмами та захворюваннями опорно-рухового апарату” (№ державної реєстрації: 0123U102765 від 02.06.2023 р.), а дисертант є співвиконавцем вказаної науково-дослідної роботи.

Робота виконана на належному науково-методичному рівні. Використані автором методи дослідження дозволили вирішити поставлені завдання, а статистичний аналіз забезпечив достовірність отриманих результатів. Усі наукові положення роботи, висновки та практичні рекомендації обґрунтовані та відповідають меті та завданням дослідження.

За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 4 статті у фахових наукових виданнях України, 4 публікації у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та конгресів. В опублікованих працях знайшли відображення всі основні положення дисертаційної роботи, які свідчать про повноту викладу наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації та достатній рівень їх оприлюднення.

## **3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.**

У дисертаційній роботі вперше на великому дослідному матеріалі із застосуванням комплексу клінічного, інструментального, експериментального, гістологічного, морфометричного та статистичного методів дослідження встановлено особливості репаративного остеогенезу кісток за умов застосування мезенхімальних стовбурових клітин, як в експериментальному так і в клінічному аспектах.

Вперше з'ясовано, що введення мезенхімальних стовбурових клітин дослідним тваринам сприяло активному репаративному остеогенезу в усіх

термінах експерименту, що підтверджується достовірними гістологічними та особливо морфометричними дослідженнями, зокрема збільшенням числа клітин фібробластичного ряду, збільшенням площі репаративної, остеогенної тканини.

У групі тварин яким вводили субстанцію із мезенхімальними стовбуровими клітинами після моделювання перелому виявлено утворення ендостального та періостального кісткового регенерату вже на 14-й день після травми, що є підтвердженням активного, пришвидшеного регенераторного процесу. В подальшому, на 28-й день виявлено посилене ремоделювання кісткового регенерату, що підтверджує ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин після змодельованого перелому.

Отримані результати відкривають нові перспективи для лікування переломів за допомогою клітинної терапії та розширюють наше розуміння механізмів репарації кісткової тканини. Новою інформацією, яка може бути корисною для подальших досліджень в галузі регенеративної медицини є виявлені нами дані про знижену кількість активних фібробластів у групі з мезенхімальними стовбуровими клітинами на 21-й день експерименту.

Це свідчить про стимулювальний вплив мезенхімальних стовбурових клітин на репаративний процес на всіх етапах спостереження. Отримані результати відкривають нові перспективи для лікування переломів за допомогою клітинної терапії та розширюють наше розуміння механізмів репарації кісткової тканини. Новою інформацією, яка може бути корисною для подальших досліджень в галузі регенеративної медицини є виявлені нами дані про знижену кількість активних фібробластів у групі з мезенхімальними стовбуровими клітинами на 21-й день експерименту.

Вперше дисертантом встановлено, що застосування мезенхімальних стовбурових клітин сприяло ефективнішому та швидшому регенераторному процесу при переломах кісток у пацієнтів. Окрім того у хворих яким вводили мезенхімальні стовбурові клітини також спостерігалось рідше незрошення місця перелому при співставленні із традиційними методами терапії, що підкреслює ефективність цього новітнього методу лікування та розкриває нові підходи для його широкого застосування у клініці.

Основні результати здобувача оприлюднені у наукових фахових журналах

України та матеріалах зарубіжних наукових конференцій. В опублікованих працях дисертанта представлені в повній мірі усі наукові результати за темою роботи.

#### **4. Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Ступінь обґрунтованості дисертації підтверджується достатнім обсягом досліджуваного матеріалу, правильним вибором методологічних підходів та інформативних методів, достовірній статистичній обробці даних. Встановлені дані дисертаційної роботи ілюстровано якісними електроннограмами, таблицями та діаграмами із статистично обробленим цифровим матеріалом, що вказує на доказовість та документально підтверджує проведення досліджень, полегшує сприйняття матеріалу, підкреслюють високу обґрунтованість дисертаційних положень. Висновки дисертаційної роботи є логічними, базуються на основних положеннях дослідження та відповідають поставленим завданням. Виконані дослідження, проведений аналіз та отримані результати повноцінно відповідають темі дисертації.

#### **5. Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.**

Дисертант демонструє високий рівень наукового підходу до дослідження, вміння вирішувати поставлені наукові завдання. За допомогою широкого спектру методів дослідження (клінічного, інструментального, експериментального, гістологічного, морфометричного та статистичного) здобувач визначив особливості репаративного остеогенезу кісток за умови застосування мезенхімальних стовбурових клітин, перебіг лікування хворих з порушеннями репаративного остеогенезу з використанням мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин.

Тому вважаю, що поставлені наукові завдання автором виконані на високому методологічному рівні, а Рябошапко Олег Миколайович є самостійним науковцем, що оволодів необхідними компетентностями рівня доктора філософії.

## **6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.**

Одержані автором наукові результати розкривають особливості репаративного остеогенезу кісток за умов застосування мезенхімальних стовбурових клітин, лікування хворих з порушеннями репаративного остеогенезу з використанням мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин. Отримані дані можуть слугувати теоретичним підґрунтям у комплексному лікуванні хворих травматологічного та ортопедичного профілю.

Отримані результати допомагають поглибити теоретичне розуміння репаративного остеогенезу за умов трансплантації мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин в ділянку пошкодження кісткової тканини, а також є основою для використання результатів у науково-практичній діяльності та навчальному процесі при підготовці профільних фахівців.

Основні положення та висновки дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес та науково-дослідну роботу на кафедрах травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, у практичну діяльність хірургічного відділення Університетської клініки Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, відділення травматології та ортопедії Комунального некомерційного підприємства «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», травматологічного пункту Комунального некомерційного підприємства «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», ортопедо-травматологічного відділення Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

## **7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.**

Дисертація Рябошапка Олега Миколайовича викладена українською мовою, і має структуру у відповідності до сучасних вимог. Дослідження проведено на достатній кількості експериментального та клінічного матеріалу.

Дисертацію викладено на 149 сторінках машинописного тексту, з них 114 сторінок – основного тексту, включає 32 рисунки та містить 4 таблиці. Наукова робота складається із анотацій, вступу, огляду літератури, опису об'єкту і методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення

результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, та додатків.

В «Анотаціях» поданих українською та англійською мовами стисло наведені основні положення дисертаційної роботи.

У «Вступі» автор логічно обґрунтовує актуальність теми наукової роботи та необхідність вирішення задачі – вивчення репаративного остеогенезу кісток за умови застосування мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих із вартонових драглів, лікування хворих з порушеннями репаративного остеогенезу з використанням мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин. У даному розділі чітко визначені мета і задачі дослідження, вказана наукова новизна та практична цінність дисертаційної роботи, представлені матеріали апробації та публікації, розділ викладений на 8 сторінках.

В першому розділі «Актуальні дані щодо застосування мезенхімальних стовбурових клітин в лікуванні переломів: клінічні та експериментальні дослідження» (огляд літератури) автор проводить детальний аналіз вітчизняних та зарубіжних літературних першоджерел щодо сучасного стану поширеності та механізмів виникнення переломів і репаративного остеогенезу в зоні перелому кістки, описано роль клітинної терапії в сучасній медицині, визначено поняття мезенхімальних стовбурових клітин і описано методи їх отримання. Розділ викладений на 24 сторінках.

В розділі другому «Загальна методика та основні методи дослідження» автор описує дизайн дослідження, методи обробки отриманого матеріалу, що був необхідний для досягнення поставлених завдань. Вказано, що дослідження одержали позитивну оцінку комітету з питань біомедичної етики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 7 від 16.09.2021 та протокол № 4 від 01.04.2024), який підтвердив їх відповідність біоетичним і морально-правовим нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), положенням ВООЗ та законам України. Також детально описано методи дослідження та представлено процес отримання мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонових драглів, методики клінічного та морфологічного дослідження, та використані статистичні методи обрахунку цифрових даних. Розділ викладений на 7 сторінках.

У третьому розділі «Особливості остеогенезу при травматичному пошкодженні кістки під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, джерелом яких є вартонові драгли (гострий експеримент)» представлені результати власних дослідження щодо вивчення морфологічних змін у ділянці перелому великогомілкової кістки у щурів, репаративного остеогенезу при травматичному пошкодженні великогомілкової кістки щурів без застосування мезенхімальних стовбурових клітин, а також із їх застосування. В розділі вивчено розмірні параметри елементів кісткової тканини щурів у ділянці перелому при застосуванні мезенхімальних стовбурових клітин. Розділ представлений на 31 сторінці.

У четвертому розділі «Результати лікування вогнепальних переломів кісток з використанням мезенхімальних стовбурових клітин» який висвітлює оцінку результатів лікування пацієнтів з переломами кісток, яких лікували локальним уведенням стовбурових клітин Вартонових драглів пупкового канатика та клінічні випадки пацієнтів з переломами кісток, яких лікували уведенням мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонових драглів. Розділ викладений на 16 сторінках.

У п'ятому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», дисертант досить вдало проводить аналіз отриманих результатів у вигляді порівняння основних етапів проведених досліджень. В цьому розділі наведені основні положення роботи, отримані дані співставлені з літературними. Розділ представлений на 11 сторінках.

Робота закінчується п'ятьма висновками, які відповідають завданням дослідження, висвітлюють новизну проведених досліджень. Висновки повністю відображають матеріали дисертаційної роботи і ґрунтуються на отриманому авторкою фактичному матеріалі.

Список використаної літератури включає 216 джерел, на які є посилання у роботі, оформлені згідно вимог.

В додатках дисертаційної роботи вказані наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації та наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації; акти впровадження результатів дисертаційної роботи в навчальний процес та лекційні матеріали, практичну роботу закладів охорони



здоров'я та договір про співпрацю з Інститутом молекулярної біології та генетики НАН України.

### **8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

Результати досліджень, викладених у дисертаційній роботі, наукових публікаціях рекомендовані до використання у науковій та навчальній роботі, при викладанні матеріалу для студентів вищих медичних закладів освіти на кафедрах гістології, цитології та ембріології, травматології та ортопедії з військово-польовою хірургією, а також використані в лекційному матеріалі для інтернів і слухачів курсів тематичного удосконалення, при написанні монографій, підручників та навчальних посібників.

Отримані дані проведеного наукового дослідження, можуть використовуватися як в теоретичній морфології, так і в практичній медицині і, отже, можуть в подальшому впроваджуватися у практичну діяльність відповідних лікувально-профілактичних установ.

### **9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.**

Зміст дисертації відповідає темі дослідження і розкриває її суть. Дисертаційна робота написана українською мовою, оформлена згідно існуючих вимог. Оцінюючи дисертаційну роботу Рябошапка О.М. загалом позитивно, слід відмітити деякі недоліки і побажання:

1. Після завершення 4 розділу власних досліджень “Результати лікування вогнепальних переломів кісток з використанням мезенхімальних стовбурових клітин” логічно було б зробити узагальнюючий висновок.
2. У списку використаної літератури зустрічаються поодинокі застарілі першоджерела, бажано було б їх не використовувати.
3. Доцільно було б при завершенні дисертаційної роботи представити узагальнюючу схему взаємовпливу досліджуваних показників.
4. У тексті дисертації допущені окремі неточності стилістичного, орфографічного та комп'ютерного характеру.

При аналізі дисертаційної роботи виникло декілька запитань, переважно дискусійного характеру, на які хотілося б почути відповідь дисертанта:

1. У клінічній частині дослідження Вами проаналізовано результати лікування переломів викликаних вогнепальною зброєю з різною локалізацією – гомілкової, стегнової і плечової кісток. Чи не перебігають процеси репаративного остеогенезу по різному в цих кістках і таким чином це могло дати викривлену картину?

2. У вашій дисертаційній роботі вами досліджено 8 морфометричних показників: площа кісткових трабекул, площа міжтрабекулярних просторів, відношення площ, товщина кісткових трабекул, кількість контактів трабекул з кортексом, середня кількість остеоцитів на кісткових трабекулах, кількість порожніх остеоцитарних лакун, кількість функціонально активних остеобластів. Чому обрано саме такі показники і чи вони у повній мірі дозволяють оцінити процес репаративного остеогенезу?

Вказуючи на існуючі незначні недоліки, слід визнати загальний високий рівень поданої до захисту дисертаційної роботи. Зазначені неточності не знижують наукової цінності практичного і теоретичного значення, новизни одержаних результатів і вагомості висновків дисертації.

#### **10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

При розгляді дисертаційної роботи не було виявлено порушень академічної доброчесності. Про це свідчать результати проведеної первинної експертизи на наявність плагіату за допомогою програмного засобу «StrikePlagiarism» (оригінальності роботи становить 86,66%). Усі ідеї та положення, викладені у дисертаційній роботі належать автору.

#### **11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Рябошапка Олега Миколайовича на тему: «Роль мезенхімальних стовбурових клітин в активації репаративного остеогенезу (клініко-експериментальне дослідження)», яка присвячена вирішенню наукового завдання, що полягає у з'ясуванні особливостей репаративного остеогенезу кісток за умови застосування мезенхімальних стовбурових клітин. За актуальністю, обсягом виконаних досліджень, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, методичним і теоретичним рівнем,

достатністю і повнотою опублікування результатів, апробації на наукових форумах різного рівня, достовірністю висновків, науковою новизною, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507 та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційна опонентка,  
докторка біологічних наук,  
професорка, завідувачка кафедри гістології та ембріології  
Тернопільського національного  
медичного університету ім. І.Я. Горбачевського  
МОЗ України

Зоя НЕБЕСНА