

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**доктора медичних наук, завідувач кафедри екстреної та невідкладної
медичної допомоги, ортопедії та травматології Харківського**

Національного Медичного Університету

БЕРЕЗКИ Миколи Івановича

**на дисертаційну роботу «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 ЗВО ВНМУ
ім. М.І. Пирогова № 61 від 03 червня 2024 року на підставі рішення Вченої
ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 10 від 31 травня 2024 року з правом
прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації**

РЯБОШАПКА ОЛЕГА МИКОЛАЙОВИЧА

на здобуття ступеня доктора філософії

з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Однією з ключових проблем сучасної медицини є вдосконалення методів лікування кісткових ушкоджень, зокрема переломів, які є поширеними серед різних вікових груп населення. Важливим етапом у відновленні кісткової тканини є репаративний остеогенез – процес, що забезпечує заживлення кістки після травми чи захворювання. Останні наукові відкриття в галузі клітинної терапії показали значний потенціал мезенхімальних стовбурових клітин у покращенні цього процесу.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, травми кісток становлять значну частину всіх травматичних ушкоджень, що вимагають медичної уваги та лікування. Частота переломів зростає з віком, а також у наслідок нещасних випадків та спортивних травм. Сучасні методи лікування, такі

як хірургічні втручання і фіксація кістки, дозволяють у більшості випадків досягти успішного заживлення, але проблеми, пов'язані з тривалим реабілітаційним періодом та можливими ускладненнями, залишаються актуальними.

Мезенхімальні стовбурові клітини, які здатні до самообмеженого розмноження та диференціації у різні типи клітин, виявилися особливо ефективними у відновленні тканин організму, зокрема кісткової. Їх потенціал у підтримці регенерації кістки базується на кількох ключових механізмах, серед яких важливе місце займають секреція біоактивних молекул, що сприяють проліферації клітин та їхній диференціації в остеобласти, а також імуномодуляторні властивості, які сприяють зменшенню впалення та покращенню мікросередовища у зоні травми.

Дослідження ролі мезенхімальних стовбурових клітин у репаративному остеогенезі має великий науковий та практичний інтерес і може відкрити нові перспективи для лікування переломів та інших кісткових ушкоджень. Цей напрямок досліджень важливий для подальшого розвитку регенеративної медицини та покращення якості життя пацієнтів зі складними травмами кісток.

Враховуючи вищевикладене, актуальність теми дисертаційного дослідження Рябошапка Олега Миколайовича, що присвячено вивченню та обґрунтуванню на основі експериментального дослідження можливості оптимізації репаративного остеогенезу шляхом трансплантації мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин в ділянку пошкодження кісткової тканини не викликає сумнівів як у науковому та теоретичному, так і у практичному аспектах.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертація виконувалась на кафедрі травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Дисертаційна робота Рябошапка Олега Миколайовича виконана на високому науковому рівні. Здобувачем доведена актуальність обраної теми досліджень, здійснено ґрунтовний огляд та аналіз даних вітчизняних та

закордонних дослідників у напрямку тематики дисертаційної роботи. Проведена достатня кількість спостережень та отримані результати, які дозволили отримати достатні результати. Основні положення та висновки дисертації належним чином обґрунтовані, апробовані на вагомих фахових наукових форумах та чітко відповідають отриманим результатам.

За матеріалами дисертації опубліковано достатню кількість публікацій високого рівня у фахових виданнях України.

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

Під час нашого дослідження була вперше розглянута можливість використання мезенхімальних стовбурових клітин для відновлення кісткової тканини в період заживлення переломів. Виявлено, що ці клітини мають значний позитивний ефект на репаративний остеогенез на різних етапах наших спостережень. Результати гістологічного аналізу вказують на стимуляцію процесів регенерації кісткової тканини за участі різних типів клітин. Наприклад, на 14-й день вже відбувалося активне утворення кісткового регенерату у групі, де були використані мезенхімальні стовбурові клітини. На 28-й день спостерігалася інтенсивна перебудова кісткового регенерату, що підкреслює значення цього методу у швидкому відновленні кісткової структури.

На основі результатів проведених досліджень було виявлено значні морфометричні відмінності між групами щурів, які отримували мезенхімальні стовбурові клітини з Вартонових драглів, і контрольною групою. Спостерігався більш активний репаративний остеогенез у експериментальній групі на всіх етапах спостереження. Застосування мезенхімальних стовбурових клітин значно змінило площинні параметри репаративного остеогенезу, особливо на 14-й день експерименту, що можливо обумовлено взаємодією цих клітин з процесами кісткової репарації. Результати нашого дослідження відкривають нові можливості

для лікування переломів шляхом клітинної терапії, а також розширюють наше розуміння механізмів регенерації кісткової тканини.

Ці дослідження ще більш актуалізуються завдяки виявленню даних про знижену кількість активних фібробластів у групі з мезенхімальними стовбуровими клітинами на 21-й день експерименту. Це підкреслює важливість подальшого вдосконалення методів клітинної терапії для оптимізації лікування переломів та покращення якості життя пацієнтів.

Опубліковано 8 наукових праць на основі матеріалів дисертації, з них 4 статі в українських наукових журналах та 4 тези на міжнародних науково-практичних конференціях, де повністю викладено результати дослідження та основні положення дисертації.

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

Дисертант ретельно проаналізував наукову літературу та патентну інформацію, що стосується теми його дослідження. Використовуючи ці дані, він розробив дизайн експерименту з використанням щурів і провів клінічне дослідження, в якому взяли участь пацієнти з вогнепальними пораненнями кісток. Весь процес лікування експериментальних тварин та пацієнтів був особисто керований автором. Загалом було оглянуто 30 пацієнтів, кожен з яких був підданий рентгенографічному обстеженню для оцінки клінічного стану. На заключному етапі автор провів статистичний аналіз отриманих результатів та сформулював висновки відповідно до цілей дослідження.

Отже, отримані результати проведених досліджень в рамках виконання дисертації базуються на достатній кількості експериментальних спостережень, із застосуванням методів досліджень, що повністю відповідають поставленій меті дослідження. Результати ретельно проаналізовано та статистично оброблено, достовірність їх не викликає сумніву. Висновки дисертації є

аргументовані та відображають результати дослідження. Повністю відповідають визначеним завданням дослідження. Отримані результати та основні положення дисертації викладені і обговорені у наукових публікаціях наукових видань та у матеріалах фахових науково-практичних конференцій. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, положень та висновків, сформульованих у дисертації не викликає сумнівів та відповідають темі дисертації.

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

Для реалізації дослідження щодо ефективності мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів у лікуванні переломів були використані різні наукові методи. Початковий етап включав бібліосемантичний аналіз, який дозволив оцінити актуальність теми та вивчити результати схожих досліджень. Далі було проведено експериментальне моделювання перелому кістки на тваринній моделі. Гістологічний метод забезпечив глибоке розуміння механізмів дії клітин на процеси репаративного остеогенезу, включаючи морфометричний аналіз ключових параметрів. Для оцінки впливу мезенхімальних стовбурових клітин у реальних умовах було застосовано інструментальний метод – рентгенологічне дослідження. Дослідження завершилося клінічним обстеженням пацієнтів та статистичним аналізом, який підтвердив об'єктивність отриманих результатів.

Отож вважаю, що автор оволодів методологією наукової діяльності в достатньому для присудження ступеня доктора філософії, обов'язі.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Проаналізовано результати використання мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні переломів. Дослідження показало, що ці клітини здатні

значно покращити процес регенерації кісткової тканини та скоротити час зрощення переломів. Особливо важливо відзначити, що такий підхід може значно поліпшити якість відновленої кістки, зменшуючи ризик повторних переломів та підвищуючи міцність зрощення. Це особливо актуально для пацієнтів з погіршеною регенеративною здатністю кісткової тканини та тих, хто має підвищений ризик кісткових ушкоджень. Крім того, застосування мезенхімальних стовбурових клітин може сприяти запобіганню розвитку остеопорузу і підвищенню міцності кісткової тканини, що є критичним для людей похилого віку. Загальний висновок нашого дослідження свідчить про великий потенціал мезенхімальних стовбурових клітин у клінічній медицині для оптимізації процесу загоєння переломів, скорочення часу лікування та покращення якості життя пацієнтів. Для подальшого впровадження цього підходу у медичну практику необхідно проведення додаткових клінічних досліджень та підтвердження його ефективності.

Результати нашого дослідження вже інтегруються у навчальні програми кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, а також впроваджуються у практичну роботу хірургічного відділення Університетської клініки Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, травматологічного пункту Комунального некомерційного підприємства «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», відділення травматології та ортопедії цієї самої лікарні, а також відділення ортопедо-травматології Науково-дослідницького інституту осіб з інвалідністю.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота викладена на 149 сторінках (114 сторінок залікового машинописного тексту) і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів, вступу, огляду літератури, загальної методики й основних методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку

використаних джерел, з яких 6 викладені кирилицею і 210 – латиницею, а також трьох додатків. Дисертація ілюстрована 24 рисунками та 50 таблицями.

В анотаціях українською та англійською мовами представлена вирішена науково-практична задача, стисло викладені основні положення дисертаційної роботи, зазначені її наукова новизна, практичне значення та вказані ключові слова.

У **вступі** дисертації висвітлена актуальність теми, вказаний зв'язок роботи з науковою темою кафедри, сформульовані мета та завдання дослідження, означені об'єкт, предмет та методи дослідження, визначені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів і їх впровадження в практику, вказаний особистий внесок здобувача, надані відомості щодо апробації результатів дисертації на наукових форумах та публікацій дисертанта. Вступ викладено на 8 сторінках.

У **першому розділі** дисертації, здобувач аналізує сучасну наукову літературу, пов'язану з темою дослідження. Цей розділ включає три підрозділи, де розглядаються сучасні дані про поширеність переломів, механізми їх виникнення та процеси репаративного остеогенезу. Детально описано термін "мезенхімальні стовбурові клітини" та методики їх отримання, а також висвітлено роль клітинної терапії в сучасній медицині. Автор виділяє ключові напрямки застосування клітинної терапії в даний час. Розділ завершується висновком про необхідність експериментальних досліджень щодо використання мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні переломів. Результати, представлені в цьому розділі, були опубліковані в одному з фахових видань України. Даний розділ займає 24 сторінки обсягу.

Другий розділ дисертації, обсягом 7 сторінок, містить детальний виклад методики та основних методів дослідження і поділений на три підрозділи. У першому підрозділі автор описує дизайн експериментального та клінічного дослідження, а також групи дослідження. Зазначено, що дослідження були схвалені комітетом 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), що підтвердило їх відповідність біоетичним та

морально-правовим вимогам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), положенням ВООЗ та законам України. Другий підрозділ містить детальний опис застосованих методів дослідження.

Наступні підрозділи висвітлюють процес отримання мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонових драглів, методики, використані у клінічному та морфологічному дослідженнях, а також опис статистичних методів обробки даних.

Основні результати дисертації представлені у двох наступних розділах, присвячених власним дослідженням.

У третьому розділі дисертації, що займає 31 сторінку і складається з трьох підрозділів, автор представляє результати експериментальних досліджень на щурах. Значну увагу приділено морфологічним змінам у ділянці перелому великогомілкової кістки.

Перший і другий підрозділи зосереджені на порівнянні щурів, які не отримували терапію мезенхімальними стовбуровими клітинами, з тими, хто отримував таке лікування. Третій підрозділ містить детальний аналіз розмірних параметрів кісткової тканини з використанням мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонових драглів.

Матеріал розділу ілюстрований 20 рисунками та 4 таблицями. Всі результати досліджень представлені у цьому розділі опубліковані в трьох статтях у фахових журналах України та чотирьох тезах на міжнародних науково-практичних конференціях.

Четвертий розділ дисертації включає два підрозділи та охоплює 16 сторінок з 12 рисунками. В ньому представлені результати експериментального дослідження лікування вогнепальних переломів. Перший підрозділ аналізує ефективність місцевого введення стовбурових клітин з Вартонових драглів пупкового канатика у пацієнтів основної групи.

Другий підрозділ розглядає результати традиційного лікування в контрольній групі. Розділ також включає клінічні приклади з рентгенологічними

даними, що демонструють структурні зміни в кістковій тканині учасників дослідження.

П'ятий розділ, представлений на 11 сторінках, присвячений узагальненню та аналізу результатів дослідження з використанням мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонових драглів у лікуванні переломів кісток. Автор провів порівняльний аналіз отриманих даних з результатами попередніх наукових досліджень, підкресливши їх важливість для клінічної практики.

Підводячи підсумки необхідно зазначити, що 5 окремих **висновків** дисертації в повній мірі відображають основні результати роботи дисертанта, відповідають отриманим результатам, меті та завданням дослідження.

У списку використаних джерел наукової літератури наведено 216 найменувань.

В **Додатках** дисертації наведені 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 діяльність (загалом 5 актів впровадження) та договір про співпрацю з Інститутом молекулярної біології та генетики НАН України.

Таким чином, дисертація Рябошапка Олега Миколайовича за своїм змістом відповідає існуючим вимогам і в цілому є завершеною науковою працею.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Дисертаційне дослідження Рябошапка Олега Миколайовича є практично спрямованим. Отримані результати дисертаційного дослідження рекомендуються до використання в практичній роботі, насамперед, хірургів, ортопедів та травматологів.

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

При ознайомленні з матеріалами дисертації недоліків або помилок у дисертаційному дослідженні не виявлено.

При дискусії хотілося б почути відповідь дисертанта на наступні запитання:

- Чи відомо вам як різні фактори мікрооточення (рН, кисневий тиск, механічні сили) впливають на остеогенну диференціацію мезенхімальних стовбурових клітин?
- Які реальні клінічні випадки або сценарії ви вважаєте найбільш підходящими для застосування мезенхімальних стовбурових клітин у випадку дефекту кісткової тканини?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Ознак порушення академічної доброчесності дисертантом не виявлено. За результатами перевірки тексту дисертації програмою «StrikePlagiarism.com» не виявлено ознак плагіату, самоплагіату, фабрикування та фальсифікації даних. Рівень оригінальності тексту дисертації склав 86,66 %. Виявлені окремі співпадиння з висловами у власних публікаціях, термінами, посиланнями на літературу та загальноновживаними фразами.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

За актуальністю, обсягом та змістом проведених досліджень, достовірністю та науковою новизною отриманих результатів, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, висвітленню результатів роботи у періодичних наукових виданнях, структурою та оформленням представлена дисертація Рябошапка Олега Миколайовича на тему: «Роль мезенхімальних стовбурових клітин в активації

репаративного остеогенезу (клініко-експериментальне дослідження)» 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».

Офіційний опонент:

**д.мед.н., завідувач кафедри екстреної
та невідкладної медичної допомоги, ортопедії
та травматології Харківського Національного
Медичного Університету**

Микола БЕРЕЗКА