

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри загальної хірургії Ужгородського національного університету, доктора медичних наук, професора

ФІЛІПА Степана Степановича

на дисертаційну роботу Боцула Олександра Вікторовича

на тему «Вплив мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на репаративний хондрогенез (клініко-експериментальне дослідження)»,

що подана до захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.125

при Вінницькому національному медичному університеті

ім. М.І. Пирогова, яка створена відповідно до наказу ректора

Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

(№ 77 від 28 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.

Актуальність теми дисертації "Вплив мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на репаративний хондрогенез (клініко-експериментальне дослідження)" обумовлена зростаючою потребою у вдосконаленні методів лікування захворювань та травм суглобів. Сучасна медицина стикається з серйозними викликами у відновленні хрящової тканини, оскільки традиційні методи лікування часто не забезпечують повного її відновлення. Це призводить до хронічних болів, обмеження рухливості та зниження якості життя пацієнтів.

Мезенхімальні стовбурові клітини, отримані з Вартонових драглів пуповини, представляють собою перспективний напрямок регенеративної медицини завдяки своїм унікальним властивостям. Вони мають здатність до диференціації у різні типи клітин, включаючи хондроцити, які утворюють хрящову тканину. Крім того, мезенхімальні стовбурові клітини здатні синтезувати широкий спектр біоактивних молекул, що сприяють регенерації тканин і зменшують запалення.

Дослідження впливу мезенхімальних стовбурових клітин на репаративний хондрогенез є надзвичайно важливим для розуміння механізмів регенерації

хрящової тканини та розробки нових терапевтичних підходів. Клініко-експериментальні дослідження в цьому напрямку дозволяють оцінити ефективність і безпеку застосування мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні суглобових патологій. Вивчення різних аспектів впливу мезенхімальних стовбурових клітин на хондрогенез, включаючи їхнє введення, дозування та умови культивування, є ключовим для створення ефективних методик лікування.

Отже, дослідження впливу мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на репаративний хондрогенез має велике значення для розвитку регенеративної медицини і може суттєво покращити якість життя пацієнтів з захворюваннями та травмами суглобів. Це дослідження відкриває нові горизонти в лікуванні суглобових патологій, сприяє розробці ефективних терапевтичних стратегій та може привести до значного прогресу в медицині.

Тому, дисертаційне дослідження Боцула Олександра Вікторовича беззаперечно є актуальним та важливим для таких галузей як хірургія, травматологія та ортопедія, як в теоретичному, так і в практичному сенсі.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Науковий рівень дисертаційного дослідження достатньо високий. Дисертантом застосовані сучасні високоінформативні методи досліджень. Результати дослідження були піддані ґрунтовній обробці методами статистичного моделювання та математичної статистики у ліцензійному програмному забезпеченні. На належному рівні виконані узагальнення та аналіз отриманих результатів. Висновки дисертації відповідають її завданням та є логічним стислим підсумком усієї виконаної роботи. Дисертація загалом виконана на високому науковому та методологічному рівні, відповідному вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Наукові публікації здобувача опубліковані у фахових журналах України, у вигляді матеріалів міжнародних науково-практичних конференцій. Усі публікації пройшли необхідні етапи експертних оцінок. У наукових публікаціях здобувача відображені основні наукові досягнення і практичні

здобутки, які витікають із дисертаційного дослідження.

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

Основні положення та висновки дисертації відповідають меті та завданням дослідження, базуються на отриманих результатах, обґрунтовані автором шляхом ретельного узагальнення та порівняльного аналізу отриманих результатів з результатами, наданими іншими дослідниками, які працювали в схожому напрямку.

У рамках проведених досліджень уперше встановлено, як мезенхімальні стовбурові клітини Вартонових драглів впливають на відновлення дегенеративно зміненої та механічно пошкодженої хрящової тканини на гістологічному рівні. Експерименти проводилися на щурах, у яких здійснювалася деструкція суглобової поверхні виростків великогомілкової кістки. У групі, що отримувала мезенхімальні стовбурові клітини, спостерігався більш структурований остеогенез, тоді як у контрольній групі процеси регенерації затримувалися на два тижні, що підкреслює ефективність клітинної терапії.

Також дисертантом уперше проведено оцінку результатів лікування пацієнтів за допомогою локального введення стовбурових клітин з Вартонових драглів пуповинного канатика. Згідно з даними анкетування за шкалами KOOS, цей метод показав стабільний позитивний вплив протягом року на якість життя, спортивну активність, повсякденне функціонування та зменшення болю.

Уперше було проведено аналіз результатів традиційного консервативного лікування остеоартрозу, як самотійно, так і в комбінації з іншими методами, у довготривалому спостереженні. Найбільший позитивний вплив на суб'єктивний стан пацієнтів мала гіалуронова кислота. Комбіноване застосування різних методів лікування підвищувало загальну ефективність терапії, що підтверджено результатами анкетування KOOS.

Крім того, вперше було проведено порівняльний аналіз медикаментозного лікування остеоартрозу з використанням мезенхімальних стовбурових клітин

Вартонових драглів та традиційних методів. Статистичні дані показали, що клітинна терапія значно покращує клінічний стан пацієнтів. Інструментальні методи дослідження підтвердили ці результати, зокрема щодо товщини хрящового покриву та стану суглобових поверхонь.

Результати дисертаційного дослідження опубліковані у 9 наукових працях. Це включає 4 статті у спеціалізованих наукових журналах, з яких одна індексується в міжнародній базі даних Web of Science. Також до матеріалів входять 5 публікацій у вигляді тез, опублікованих в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

В опублікованих працях дисертантом повністю викладені отримані результати та висвітлені основні положення дисертації.

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

Під час встановлення особливостей та порівняння характеристик застосування клітинної терапії та класичних методів лікування на процес репаративного хондрогенезу дисертант опрацював і піддав аналізу достатню кількість джерел вітчизняної та закордонної наукової літератури. Результати досліджень базуються на достатній кількості експериментальних спостережень, з використанням завдань та методів досліджень, які відповідають поставленій меті дослідження. Отримані результати досліджень піддані ретельній статистичній обробці та статистичному моделюванню, їх достовірність не викликає сумніву. Висновки дисертації аргументовані, відображають результати дослідження і в повній мірі відповідають завданням дослідження. Отримані результати й основні положення дисертації викладені і обговорені у наукових публікаціях та під час фахових науково-практичних конференцій. Загалом наукова обґрунтованість отриманих результатів, положень та висновків, сформульованих у дисертації не викликає сумніву.

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

Здобувач показав високий рівень володіння методологією наукової діяльності, як на етапах підготовки до проведення дисертаційного дослідження (проведення інформаційно-патентного пошуку, розробка плану досліджень, його мети та завдань, обрання необхідних методів дослідження тощо), так і безпосередньо у процесі виконання наукової роботи – володіння методиками дослідження, а також виконання статистичної обробки отриманих результатів, здатність до їх узагальнення, аналізу, обґрунтування та формулювання основних положень та висновків дисертації, підготовка та оформлення публікацій у наукових журналах. Вважаю, що здобувачем повністю на гарному належному високому рівні досягнута мета дисертаційного дослідження та повністю виконані завдання, які поставлені у дисертаційній роботі.

На основі вищевикладеного вважаю, що автор оволодів методологією наукової діяльності в обсязі, достатньому для присудження ступеня доктора філософії.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Зібрані під час дослідження дані розширюють знання про вплив мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонових драглів на відновлення хрящової тканини суглоба, пошкодженої внаслідок травм або дегенеративно-дистрофічних змін. Експериментальні результати дали нове розуміння процесів організації пошкодженої хрящової тканини, підтверджуючи теоретичні аспекти репараційних процесів під дією мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонових драглів.

Аналіз клінічних досліджень показав, що порівняно з традиційними методами лікування остеоартрозу, використання мезенхімальних стовбурових клітин покращує клінічну картину захворювання та якість життя пацієнтів за шкалою KOOS, яка охоплює симптоми, біль, функцію суглобів у повсякденному

житті, спорті та активному відпочинку, загальну якість життя. Ці результати підтверджуються рентгенологічними та МРТ-дослідженнями суглобів.

Отримані дані можуть запобігти розвитку важких форм патології, вираженому прогресуванню симптомів захворювання та необхідності хірургічного втручання.

Результати досліджень використовуються у лекційних курсах та практичних заняттях на кафедрах травматології та ортопедії, загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, а також впроваджені у практичну діяльність відділень травматології та хірургії Комунального некомерційного підприємства вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги та Університетської клініки Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.

Дисертація Боцула Олександра Вікторовича викладена українською мовою, побудована за класичною схемою і оформлена згідно існуючих вимог.

Дисертація представлена українською мовою на 172 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, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, з яких 29 викладені кирилицею і 168 – латиницею, а також трьох додатків. Дисертація ілюстрована 44 рисунками та 19 таблицями.

Анотація дисертації викладена українською мовою та англійською мовою ідентично. В анотації відображені основні результати дослідження з коротким підсумком та ключові слова. Вказані публікації з основними результатами дисертації та наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації та додатково відображають наукові результати дисертації.

У **Вступі** розкрито актуальність теми дисертації, чітко сформульовано мету і завдання дослідження. Досить повно відображено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів дослідження. Автор зазначає відомості щодо особистого внеску, апробації результатів дисертації, публікацій.

У **1 розділі** дисертації, що займає 21 сторінку, представлено результати аналізу сучасної наукової літератури за темою дослідження. Розділ складається з трьох підрозділів, де розглядаються сучасні уявлення про мезенхімальні стовбурові клітини, їх визначення та джерела походження, а також їхні імунні властивості. Розглядаються основні галузі медицини, де досліджується потенційне використання мезенхімальних стовбурових клітин у терапії, і результати цих досліджень. Також надано детальну інформацію про дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів, їх поширеність та загрози. Розділ завершується висновком автора про необхідність проведення експериментальних досліджень щодо застосування мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні остеоартрозу. Результати цього розділу відображені у тезах міжнародної науково-практичної конференції та одній публікації у фаховому виданні України.

2 розділ, що розгортається на 7 сторінках і поділений на три ключові підрозділи, присвячений детальному опису методів і підходів, використаних у дослідженні. Перший підрозділ фокусується на структурі експериментального дизайну і визначенні дослідницьких груп. У цьому контексті зазначено, що дослідження відповідає етичним стандартам Гельсінської декларації та нормативам Конвенції Ради Європи, а також рекомендаціям ВООЗ і законодавству України, як підтверджено комітетом біомедичної етики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Другий підрозділ розглядає клінічні аспекти дослідження, включаючи участь пацієнтів і особливості клінічного дизайну. Третій підрозділ детально описує методи отримання мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонових драглів, техніки, застосовані у клінічному дослідженні, і статистичні методи, використані для аналізу результатів.

У **3 розділі** дисертації, що займає 24 сторінки і включає два підрозділи, надано результати експериментального дослідження. Автором проведено експериментально-морфологічні дослідження на 60 білих щурах, досліджено зміни пошкодженого хряща під впливом мезенхімальних стовбурових клітин та без в терміни 1,14 та 28 днів, та зроблено адекватні висновки. Перший підрозділ детально описує морфологічні зміни хряща після травматичних ушкоджень проксимального епіфізу великогомілкової кістки щурів як у випадку відсутності мезенхімальних стовбурових клітин, так і за їх наявності. Всі дані представлені у вигляді 20 рисунків, що ілюструють зміни в хрящовій тканині. У другому підрозділі розглядається вплив мезенхімальних стовбурових клітин на відновлення хрящової тканини в умовах клінічного застосування. Результати експерименту знайшли відображення в статті, опублікованій у фаховому науковому журналі України, що входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science.

4 розділ, що охоплює 19 сторінок і включає 5 таблиць і 11 рисунків, присвячений оцінці результатів лікування хворих на гонартроз II-III стадії. У розділі представлені три підрозділи, що описують результати лікування пацієнтів основної групи, які отримали лікування з використанням стовбурових клітин Вартонових драглів, та контрольної групи, що проходила лікування за класичними методиками, включаючи гіалуронову кислоту та фізіотерапію. Останній підрозділ порівнює ефективність цих двох методів. Клінічні результати лікування оцінювали за шкалою Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score на 3, 6 та 12 місяці після лікування та довели статистично достовірний вплив внутрішньосуглобових ін'єкцій мезенхімальних стовбурових клітин вартонових драглів при лікуванні гонартрозу у порівнянні з класичним комбінованим методом лікування із залученням гіалуронової кислоти та фізіотерапевтичних заходів

Результати були представлені в чотирьох тезах міжнародних науково-практичних конференцій.

У **5 розділі**, що налічує 16 сторінок і містить 14 таблиць і 5 рисунків, проаналізовані віддалені результати лікування гонартрозу II-III ступенів

традиційними консервативними методами. Розділ складається з двох підрозділів: один присвячений оцінці повсякденного життя пацієнтів за шкалою KOOS, а інший порівнює результати різних методів лікування. Результати були відображені у двох публікаціях в фахових наукових журналах.

6 розділ, що має 12 сторінок, присвячений ретельному узагальненню та аналізу отриманих результатів дослідження. Автор проводить аналітичне порівняння отриманих даних з результатами інших дослідників у подібному напрямку, посилаючись на відповідні джерела наукової літератури. У підсумку відзначається, що використання мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонових драглів є ефективнішим для відновлення хрящової тканини, ніж традиційні методи лікування, включаючи фізіотерапію і медикаменти. Ці результати підтверджені інструментальними обстеженнями суглобів. Узагальнюючий **висновок** і чотири окремих висновки дисертації відображають основні результати роботи та відповідають меті і завданням дослідження. У списку використаних джерел наукової літератури наведено 197 найменувань, з яких 168 — латиницею і 29 — кирилицею.

Додатки містять наукові праці, акти впровадження результатів у навчальний процес і практичну діяльність, а також анкету для оцінки стану колінних суглобів.

Таким чином, дисертація Боцула Олександра Вікторовича за своїм змістом відповідає існуючим вимогам і в цілому є завершеною науковою працею.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Отримані результати дисертаційного дослідження рекомендуються до використання в практичній роботі, насамперед, лікарів хірургічного напрямку, ортопедів та травматологів. Також отримані результати можна використовувати до подальшого впровадження в навчальний процес, лекційні курси та практичну роботу кафедр ортопедії та травматології закладів вищої освіти України.

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

У процесі розгляду оформлення та змісту дисертації виявлено лише одиночні орфографічні помилки, які не є принциповими і не впливають на загальний високий науково-методичний рівень, теоретичне та практичне значення, новизну, основні положення та висновки дисертаційного дослідження.

Для дискусії хотілося б почути відповідь дисертанта на наступні запитання?

- Для оцінки стану пацієнтів з остеоартрозом існують такі шкали як VAS, WOMAC, NHSM, VAIL тощо. Чому у вашому дослідженні використано шкалу KOOS?
- Чому в вашій роботі не виконано дослідження комбінованого впливу класичних методів лікування остеоартрозу та мезенхімальних стовбурових клітин?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Перевірка дисертаційної роботи на подібність тексту програмним засобом «StrikePlagiarism» виявили ступінь оригінальності роботи 90,28 %. Порушень правил дисертантом академічної доброчесності не виявлено. Робота є оригінальною і самостійною.

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 Боцула Олександра Вікторовича на тему: «Вплив мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на репаративний хондрогенез (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., професор, завідувач кафедри
загальної хірургії Ужгородського
національного університету**

Степан ФІЛІП