

ВІДГУК

**офіційного опонента, завідувача кафедри травматології та ортопедії
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, доктора
медичних наук, професора Головахи Максима Леонідовича
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.

Захворювання та травми суглобів є однією з найпоширеніших причин інвалідності серед населення різних вікових груп. Сучасні методи лікування, включаючи медикаментозну терапію, фізіотерапію та хірургічні втручання, часто виявляються недостатньо ефективними у відновленні хрящової тканини. Це призводить до постійних болів, зниження функціональної активності та погіршення якості життя пацієнтів.

Дисертаційне дослідження на тему "Вплив мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на репаративний хондрогенез (клініко-експериментальне дослідження)" має високу актуальність завдяки своїй спрямованості на вирішення цієї проблеми. Мезенхімальні стовбурові клітини з Вартонових драглів пуловини мають значний потенціал для стимуляції регенерації хрящової тканини завдяки своїм унікальним властивостям. Вони можуть диференціюватися в хондроцити та виділяти фактори росту, які сприяють відновленню пошкоджених тканин.

Клініко-експериментальні дослідження дозволяють визначити оптимальні умови та методики застосування мезенхімальних стовбурових клітин у

терапевтичній практиці. Вивчення їх впливу на репаративний хондрогенез включає дослідження біологічних механізмів дії мезенхімальних стовбурових клітин, оптимальних доз і способів введення, а також оцінку клінічної ефективності та безпеки. Це дослідження є важливим кроком у напрямку розробки нових методів лікування, які можуть значно покращити результати терапії у пацієнтів з хондрогенними захворюваннями.

Таким чином, дослідження впливу мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на репаративний хондрогенез є надзвичайно важливим для медицини. Воно спрямоване на покращення методів лікування захворювань суглобів, що може суттєво змінити підхід до лікування суглобових патологій. Впровадження клітинної терапії має потенціал значно знизити економічні витрати на лікування, скоротити період реабілітації та підвищити загальний рівень здоров'я та добробуту пацієнтів.

Тема дисертації Боцула Олександра Вікторовича присвячена саме даній тематиці, що дозволяє визнати її актуальною, сучасною, яка відповідає нинішнім запитам ортопедії та травматології в теоретичному та в практичному аспектах.

2.Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертація виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова та Вінницькій міській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги та клініці «Вінпрофімед».

Науковий рівень дисертації є достатньо високим. Здобувач застосував високоінформативні сучасні методи досліджень. Результати дослідження проаналізовані методами математичної статистики та статистичного моделювання із застосуванням ліцензійного програмного забезпечення. На достатньому рівні виконані аналіз та узагальнення результатів отриманих при дослідженнях. Висновки дисертації відповідають поставленим завданням та є логічним підсумком виконаної роботи. Дисертація загалом виконана на високому науковому та методологічному рівні, відповідному вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Наукові публікації здобувача опубліковані як у фахових журналах України, так і у вигляді тез матеріалів міжнародних науково-практичних конференцій. Наукові публікації дисертанта відобразили основні наукові досягнення та практичні здобутки, що отримані при дисертаційному дослідженні.

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

Основні положення та висновки дисертації, які ґрунтуються на результатах дослідження, характеризуються науковою новизною, що не викликає сумнівів. Автор узагальнив та провів порівняльний аналіз отриманих результатів з даними, представленими іншими науковцями, що досліджували схожу тематику.

У результаті проведених експериментів автором вперше було виявлено механізми, за допомогою яких мезенхімальні стовбурові клітини з Вартонових драглів сприяють регенерації пошкодженої та дегенеративно зміненої хрящової тканини. Введення мезенхімальних стовбурових клітин призвело до більш структурованого остеогенезу в порівнянні з контрольною групою, де відновлення затримувалося на два тижні, що вказує на високу ефективність клітинної терапії.

Уперше проведено оцінку лікування пацієнтів шляхом локального введення стовбурових клітин з Вартонових драглів пуповинного канатика. Результати анкетування за шкалами KOOS вказують на стабільний позитивний вплив цієї методики протягом року на якість життя, спортивну активність, функціонування у повсякденному житті та симптоми болю.

Також вперше було проаналізовано результати традиційних консервативних методів лікування остеоартрозу, як самотійно, так і в комбінації з іншими засобами, у довготривалому спостереженні. Виявлено, що найбільший позитивний вплив на суб'єктивний стан пацієнтів має застосування гіалуронової кислоти. Комбінація методів лікування підвищувала ефективність терапії, що підтверджено даними анкетування KOOS.

Вперше було проведено порівняльний аналіз лікування остеоартрозу за допомогою мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів та традиційних методів. Статистичні результати показали, що клітинна терапія значно покращує клінічний стан пацієнтів. Інструментальні методи дослідження виявили достовірні відмінності у товщині хрящового покриву та стані суглобових поверхонь за даними МРТ.

Дисертаційна робота включає 9 наукових праць. До їх складу входять 4 статті, що опубліковані у фахових наукових журналах, причому одна з них індексується в міжнародній наукометричній базі Web of Science. Окрім того, 5 публікацій подані у вигляді тез в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

Опубліковані праці містять результати отримані при виконанні дисертаційної роботи та висвітлюють основні положення дисертації.

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

Для визначення специфіки та порівняння результативності клітинної терапії та класичних лікувальних підходів у відновленні хрящової тканини, дисертант вивчив та критично оцінив великий масив вітчизняної та іноземної наукової літератури. Результати дисертаційних досліджень базуються на достатній кількості експериментальних спостережень, із застосуванням методів досліджень, які відповідають поставленій меті дослідження. Отримані результати ретельно опрацьовані та статистично оброблені і змодельовані, достовірність не викликає сумніву. Висновки дисертації аргументовані, відображають результати дослідження і повною мірою відповідають визначеним завданням дослідження. Отримані результати й основні положення дисертації викладені та обговорені у наукових публікаціях у наукових виданнях та у матеріалах фахових науково-практичних конференцій. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, положень та висновків, сформульованих у дисертації не викликає сумнівів.

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

Здобувач проявив високий рівень володіння методологією наукової діяльності на етапах підготовки до проведення дисертаційного дослідження (проведення інформаційно-патентного пошуку, складання плану досліджень, визначення мети та завдань, обрання необхідних методів дослідження тощо), та безпосередньо у процесі виконання наукової роботи – володіння методиками дослідження та проведення 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 дисертантом на належному рівні досягнута мета дисертаційного дослідження та повністю виконані завдання, які поставлені у дисертаційній роботі.

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

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Дослідження показали, що мезенхімальні стовбурові клітини з Вартонових драглів ефективно сприяють відновленню хрящової тканини суглобів, пошкоджених травмами або дегенеративно-дистрофічними процесами. Експериментальні дані продемонстрували нові аспекти організації пошкодженої хрящової тканини, підтверджуючи теоретичні основи репараційних процесів під дією мезенхімальних стовбурових клітин.

Клінічні дослідження засвідчили, що застосування клітинної терапії, порівняно з класичними методами лікування остеоартрозу, суттєво покращує клінічний стан пацієнтів та їх якість життя за шкалою KOOS, що включає оцінку симптомів, болю, функції суглобів у повсякденному житті та спорті, загальної якості життя. Ці результати підтвержені рентгенологічними та МРТ-обстеженнями. Впровадження даних методів дозволяє уникнути важких ускладнень захворювання, зменшити прогресування симптомів та потребу в

хірургічному втручанні.

Результати досліджень включені у навчальні програми лекцій та практичних занять на кафедрах травматології, ортопедії та загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, а також застосовуються у клінічній практиці 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, написана українською мовою, складається зі 172 сторінок (114 сторінок основного тексту) і включає анотацію, зміст, перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень та термінів, вступ, огляд літератури, загальну методикау та основні методи дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, список використаних джерел, з яких 29 подані кирилицею та 168 – латиницею, а також три додатки. Дисертація містить 44 рисунки та 19 таблиць.

Анотація представлена стисло викладеними основними положеннями дисертаційної роботи. Також зазначена її наукова новизна та практичне значення.

У **вступі** дисертації, що викладено на 7 сторінках, зазначена актуальність теми, чітко окреслені мета та завдання дослідження, визначено об'єкт, предмет та методи дослідження, описана наукова новизна та практичне значення отриманих результатів і їх впровадження в практику, наявна інформація щодо апробації результатів дисертації.

1 розділ дисертації, обсягом 21 сторінку, містить аналіз сучасної наукової літератури за напрямом дослідження. У трьох підрозділах огляду літератури викладені актуальні дані щодо природи мезенхімальних стовбурових клітин, їх сучасного визначення, джерел походження та імунних властивостей. Описані основні медичні галузі, де досліджується можливість застосування мезенхімальних стовбурових клітин у терапії, а також результати таких

досліджень.

Крім того, надано вичерпну інформацію про дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів, їх розповсюдженість та загрози. Завершується розділ висновком автора про необхідність проведення експериментальних досліджень з використанням мезенхімальних стовбурових клітин для лікування остеоартрозу. Результати цього розділу відображені у тезах міжнародної науково-практичної конференції та одній публікації у фаховому виданні України.

2 розділ включає 7 сторінок і поділяється на три основні частини, зосереджено увагу на методологічних підходах. Перший розділ охоплює структуру експериментального дослідження, описуючи групи дослідження і підтверджуючи дотримання етичних норм. Другий підрозділ детально описує процес клінічного дослідження, включаючи характеристики пацієнтів та специфіку дослідницької процедури. Третій підрозділ зосереджений на отриманні мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонових драглів і включає опис методів клінічного дослідження, а також статистичних методів обробки даних.

У **3 розділі** дисертації, який має 24 сторінки та два підрозділи, детально представлені результати експериментів на щурах. Перший підрозділ фокусується на морфологічних змінах хряща після травматичних ушкоджень епіфізу великогомілкової кістки щурів, порівнюючи результати при відсутності і наявності мезенхімальних стовбурових клітин. Це ілюстровано 20 рисунками. У другому підрозділі розглядаються клінічні аспекти використання мезенхімальних стовбурових клітин для відновлення хрящової тканини. Результати дослідження були представлені у статті, що включена в міжнародну наукометричну базу Web of Science.

4 розділ на 19 сторінках включає 5 таблиць і 11 рисунків, і присвячений порівнянню лікування пацієнтів із гонартрозом II-III стадії основними і контрольними методами. У цьому розділі три підрозділи описують результати лікування з використанням стовбурових клітин Вартонових драглів, класичними методами з гіалуроновою кислотою та фізіотерапією, а також

порівнюють ці методи. Результати досліджень були представлені в чотирьох тезах міжнародних науково-практичних конференцій.

5 розділ, що містить 16 сторінок, 14 таблиць і 5 рисунків, присвячений аналізу віддалених результатів консервативного лікування гонартрозу II-III ступенів. Розділ включає два підрозділи: один аналізує якість життя пацієнтів за шкалою KOOS, а інший порівнює результати різних лікувальних методів. Результати досліджень були висвітлені у двох публікаціях в фахових наукових журналах.

В розділі **аналіз та узагальнення** автор підсумовуючи результати досліджень, відзначає, що використання мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонових драглів є значно ефективнішим для відновлення хрящової тканини суглоба порівняно з традиційними методами лікування, такими як фізіотерапія та медикаментозна терапія. Клітинна терапія суттєво покращує клінічний стан пацієнтів, що страждають на остеоартроз, і перешкоджає розвитку важких форм захворювання.

Список використаних джерел налічує 197 найменувань, з яких 168 — латиницею, а 29 — кирилицею. **Додатки** включають 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.

Дисертація Боцула Олександра Вікторовича є практично орієнтованою. Результати, отримані в ході дисертаційного дослідження, рекомендовано до використання в практичній діяльності травматологів, ортопедів, хірургів та інших суміжних спеціальностей а також рекомендуються до подальшого впровадження в навчальний процес, лекційні курси та практичну роботу відповідного профілю кафедр закладів вищої освіти України.

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

Під час розгляду дисертації зауваження не виникли.

Хотів би почути відповідь дисертанта на наступні запитання:

1. Чому в вашому дослідженні ви обмежились введенням мезенхімальних стовбурових клітин тільки внутрішньосуглобово? Чи відомі вам інші методи введення мезенхімальних стовбурових клітин та які їх переваги чи недоліки?
2. Чому вами обрано для оцінки результатів лікування пацієнтів за шкалою KOOS в терміни 3, 6 та 12 місяців? Чи дозволяють такі терміни спостереження в повній мірі оцінити вплив терапії?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Дисертаційна робота перевірена на подібність тексту програмним засобом «StrikePlagiarism» та виявлено ступінь оригінальності роботи 90,28 %. Порушень правил академічної доброчесності з боку дисертанта не виявлено. Робота є оригінальною і самостійною.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Боцула Олександра Вікторовича на тему: «Вплив мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на репаративний хондрогенез (клініко-експериментальне дослідження)» у повній мірі 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»

10

за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

д.мед.н., завідувач кафедри

травматології та ортопедії

Запорізького державного

медико-фармацевтичного університету

Максим ГОЛОВАХА