

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, професора кафедри ортопедії і травматології НУОЗ**

**України імені П.Л. Шупика, , доктора медичних наук, професора**

**МОВЧАНА Олександра 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 дослідження не підлягає сумніву, тому що мезенхімальні стовбурові клітини з Вартонових драглів пуповини мають високу потенційну здатність до регенерації хрящової тканини завдяки своїй унікальній здатності до диференціації в хондроцити та синтезу біоактивних молекул, які сприяють відновленню тканин. Використання цих клітин у клінічній практиці може стати прогресивним кроком у лікуванні хондропатій. Дослідження впливу мезенхімальних стовбурових клітин на репаративний хондрогенез є необхідним для визначення оптимальних умов їх застосування, розробки нових методик та забезпечення ефективності терапії пошкоджень хряща.

Дослідження проведене автором дозволяє глибше зрозуміти механізми дії мезенхімальних стовбурових клітин і їх вплив на процеси регенерації хрящової тканини. Вивчення різних показників, таких як способи введення клітин, їх дози, умови культивування та взаємодія з іншими терапевтичними сполуками є важливим для створення нових лікувальних протоколів, які можуть значно

покращити результати лікування пацієнтів.

Таким чином, дослідження впливу мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на репаративний хондрогенез має велике наукове та практичне значення у лікуванні захворювань і травм хрящової тканини.

Враховуючи вищевикладене, актуальність теми дисертаційного дослідження Боцула Олександра Вікторовича, не викликає сумнівів як у науковому та теоретичному, так і у практичному аспектах.

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

Дисертаційна робота Боцула Олександра Вікторовича виконана на високому науковому рівні. Здобувачем доведена актуальність обраної теми досліджень, здійснено ґрунтовний оглядта аналіз даних вітчизняних та закордонних дослідників у напрямку тематики дисертаційної роботи. Проведена достатня кількість спостережень та отримані результати, які дозволили визначити особливості та порівняльні характеристики наслідків застосування клітинної терапії та традиційних методів лікування хрящової деструкції різної етіології. Основні положення та висновки дисертації належним чином обґрунтовані, апробовані на вагомих фахових наукових форумах та чітко відповідають отриманим результатам.

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць. 4 статті опубліковано в наукових фахових журналах, серед яких 1 відноситься до міжнародної наукометричної бази WebofScience; 5 публікацій у вигляді тез в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

## **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, без сумніву характеризуються науковою новизною. Обґрунтовані здобувачем шляхом узагальнення та порівняльного аналізу отриманих результатів з результатами, наданими іншими дослідниками, що досліджували схожу тематику.

В результаті проведених експериментальних досліджень вперше було з'ясовано, як мезенхімальні стовбурові клітини з Вартонових драглів впливають на відновлення пошкодженої хрящової тканини на гістологічному рівні. Досліди проводилися на щурах, у яких викликали деструкцію суглобової поверхні виростків великогомілкової кістки. У групах, де використовували мезенхімальні стовбурові клітини, спостерігався краще структурований остеогенез порівняно з контрольною групою, де процеси відновлення відставали на два тижні. Це свідчить про значну ефективність клітинної терапії.

Також автором вперше було проведено оцінку результатів лікування пацієнтів, яким локально вводили стовбурові клітини з Вартонових драглів пуповинного канатика. Анкетування за шкалами KOOS показало, що протягом року методика позитивно впливала на якість життя, спортивну активність, функціонування у повсякденному житті та симптоми болю.

Вперше проаналізовано результати лікування остеоартрозу традиційними консервативними методами як самостійно, так і в комбінації, у довготривалому спостереженні. Найбільший позитивний вплив на суб'єктивний стан пацієнтів мав прийом гіалуронової кислоти. Комбіноване використання різних методів лікування посилювало ефективність терапії, що підтверджено результатами анкетування KOOS.

Автором проведено порівняльний аналіз лікування остеоартрозу за допомогою мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів і традиційних методів. Дані свідчать про значне покращення стану пацієнтів при застосуванні клітинної терапії. Виявлено достовірні відмінності у товщині хрящового покриву та стані суглобових поверхонь, що спостерігалось при МРТ дослідженні.

В опублікованих працях дисертантом представлені у повному обсязі усі

отримані результати досліджень, які відповідають змісту дисертаційної роботи.

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

Дисертант, досліджуючи особливості та порівняльні характеристики клітинної терапії і традиційних методів лікування на репаративний хондрогенез, ретельно опрацював і проаналізував численні джерела наукової літератури з України та інших країн. 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 проаналізовано, достовірність не викликає сумніву. Висновки дисертації відображають результати проведеного дослідження і відповідають завданням дослідження. Основні положення дисертації викладені і обговорені у наукових публікаціях наукових видань у матеріалах фахових науково-практичних конференцій. Наукова обґрунтованість положень та висновків, сформульованих у дисертації не викликає сумнівів.

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

Робота виконана на достатньо високому рівні, автором продемонстровано володіння методологією наукової діяльності під час наукового дослідження та наукової роботи. Дисертант повністю та на належному рівні досягнув мети наукового дослідження і виконав в повній мірі завдання, що були поставлені науковим керівником.

Автор оволодів методологією наукової діяльності в достатньому для присудження ступеня доктора філософії обсязі.

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

Результати досліджень свідчать про ефективний вплив мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонових драглів на регенерацію хрящової тканини суглобів, ушкоджених через травми або дегенеративно-дистрофічні процеси. В ході експериментів було виявлено нові дані щодо процесу відновлення пошкодженої хрящової тканини. Клінічні дослідження показали, що використання клітинної терапії значно покращує клінічну картину захворювання та якість життя пацієнтів відповідно до шкали KOOS, що включає оцінку симптомів, болю, функціонування суглобів у повсякденному житті та загальній якості життя. Ці дані підтверджені рентгенологічними та МРТ-обстеженнями суглобів.

Дослідження використовуються у навчальних курсах та практичних заняттях на кафедрах травматології, ортопедії та загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, а також впроваджені у клінічну практику 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.**

Дисертаційна робота, виконана українською мовою, охоплює 172 сторінки (114 сторінок основного тексту) і включає анотацію, зміст, перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень та термінів, вступ, літературний огляд, загальну методику і основні методи дослідження, три розділи з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, список використаних джерел (29 кирилицею та 168 латиницею) і три додатки. Дисертація містить 44 рисунки та 19 таблиць.

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 7 сторінках.

У **першому розділі** дисертації, який займає 21 сторінку, розглянуто результати аналізу сучасної наукової літератури з теми дослідження. Розділ містить три підрозділи, у яких описано природу мезенхімальних стовбурових клітин, сучасні погляди на їх визначення, джерела походження та імунні властивості. Представлено ключові напрямки медицини, де вивчається потенційне застосування мезенхімальних стовбурових клітин у терапії, а також результати цих досліджень.

Також розглянуто дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів, їх поширеність та загрози. Розділ завершується висновком автора про необхідність проведення експериментальних досліджень щодо використання мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні остеоартрозу. Результати розділу, відображені у публікаціях автора у фахових виданнях.

**Другий розділ** дисертації, що складається з 7 сторінок, розгортається в три підрозділи, кожен з яких розглядає різні аспекти методології дослідження. Перший підрозділ присвячений загальному опису експериментального дизайну і характеристикам дослідницьких груп, з підкресленням відповідності біоетичним стандартам (Гельсінська декларація та Конвенція Ради Європи, вимоги ВООЗ і законодавства України). Другий підрозділ зосереджений на аспектах клінічного дослідження, включаючи деталі участі пацієнтів та специфіку клінічних процедур. Третій підрозділ пояснює методи отримання мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонових драглів, описує техніки, що

використовувалися в клінічному дослідженні, і деталі статистичних методів, що були застосовані для аналізу даних.

Наступні три розділи власних досліджень відображають основні результати дисертаційної роботи.

**Третій розділ** містить 24 сторінки і два підрозділи, надає детальний опис результатів експериментів на щурах. У першому підрозділі розглядаються морфологічні зміни хряща після травмування проксимального епіфізу великогомілкової кістки щурів, як у випадку без застосування мезенхімальних стовбурових клітин, так і при їх використанні. Цей підрозділ включає 20 рисунків, які ілюструють отримані результати. Другий підрозділ висвітлює застосування мезенхімальних стовбурових клітин для відновлення хрящової тканини. Дані цього розділу опубліковані в статті фахового наукового журналу України, що входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science.

**Четвертий розділ**, що складається з 19 сторінок, включає три підрозділи з 5 таблицями і 11 рисунками. Автор порівнює ефективність лікування пацієнтів із гонартрозом II-III стадії за допомогою стовбурових клітин Вартонових драглів і традиційних методик, що включають гіалуронову кислоту та фізіотерапію. Результати дослідження представлені в чотирьох тезах міжнародних науково-практичних конференцій.

**У п'ятому розділі**, що займає 16 сторінок, міститься 14 таблиць і 5 рисунків, проаналізовані віддалені результати консервативного лікування гонартрозу II-III ступенів. Розділ складається з двох підрозділів: один оцінює повсякденне життя пацієнтів за шкалою KOOS, а інший порівнює різні методи лікування. Результати були опубліковані у двох статтях в фахових наукових журналах.

**Шостий розділ** на 12 сторінках присвячений узагальненню та аналізу отриманих результатів дослідження, з порівнянням з результатами інших науковців. Автор підкреслює, що використання мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонових драглів є більш ефективним для відновлення хрящової тканини в порівнянні з традиційними методами лікування. Ці висновки

підтверджені інструментальними обстеженнями суглобів.

**Узагальнюючий висновок і чотири окремих висновки** дисертації концентрують основні результати дослідження. Висновки відповідають поставленим дисертантом задачам і розривають суть і результати дисертаційного дослідження.

У списку використаних джерел наукової літератури — 197 найменувань, з яких 168 — латиницею, а 29 — кирилицею. Додатки містять наукові праці, акти впровадження результатів дисертаційної роботи в навчальний процес і практичну діяльність, а також анкету KOOS 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.**

Дисертаційне дослідження Боцула Олександра Вікторовича є практично спрямованим. Результати, отримані в ході дисертаційного дослідження, рекомендовано до використання в практичній роботі ортопедів-травматологів та може бути рекомендована для подальшого впровадження в навчальний процес кафедр закладів вищої освіти України.

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

В дисертації наявні окремі стилістичні та граматичні помилки, які не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукове та практичне значення.

Хотілося б почути відповідь дисертанта на наступні запитання:

- В клінічній частині дослідження вами вказано, що ви відібрали хворих з гонартрозом II-III стадії. Якої етіології були ці гонартрози



та чи враховували ви це коли формували вибірку?

- В експериментальній частині дослідження Ви вилучали матеріали для гістологічного дослідження на 7, 14 та 28 добу. Чим обумовлений вибір саме таких часових інтервалів?
- Відповідно до виконаної роботи вкажіть яка послідовність введення клітинних препаратів найкраща.

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

Ознак порушення академічної доброчесності дисертантом Боцулом Олександром Вікторовичем не виявлено. За результатами перевірки тексту дисертації програмою «StrikePlagiarism.com» не виявлено ознак плагіату, самоплагіату, фабрикування та фальсифікації даних. Рівень оригінальності тексту дисертації склав 90,28 %. Окремі співпадиння спостерігаються стосовно висловів використаних у власних публікаціях, посиланнях на літературу та загальноживаними фразами, уникнути використання яких неможливо.

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

Дисертаційна робота Боцула Олександра Вікторовича «Вплив мезенхімальних стовбурових клітин Вартонових драглів на репаративний хондрогенез (клініко-експериментальне дослідження)» подана на здобуття наукового ступеня доктор філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», виконана в Вінницькому Національному Медичному Університеті ім. М.І. Пирогова під керівництвом доктора медичних наук Фіщенка Володимира Олександровича є завершеною, самостійною роботою.

За актуальністю, обсягом виконаних досліджень, науковою новизною, Практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота 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:**

**професор кафедри ортопедії і травматології**

**НУОЗ України імені П.Л. Шупика,**

**доктор медичних наук,**

**Заслужений лікар України**

**Олександр МОВЧАН**