

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

професора Радченка Володимира Олександровича,

д. мед. н., заступника директора з наукової роботи, керівника відділу малоінвазивної та інструментальної хірургії хребта державної установи «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», на дисертаційну роботу аспіранта кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова Маммадова Лачіна «Вплив мезенхімальних стовбурових клітин на репаративний хондрогенез (клініко-експериментальне дослідження)», подану до захисту у створену для разового захисту спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.063 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Ступінь актуальності обраної теми

Дослідження впливу мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, на відновлення хрящової тканини після травми та дегенеративно-дистрофічних змін є актуальною проблемою сучасної ортопедії й травматології. В Україні остеоартроз є найпоширенішим захворюванням суглобів. За даними державної статистичної звітності у 2014 році поширеність остеоартрозу становила 3140 на 10 тис. населення, захворюваність – 460 на 100 тис. населення (Остеоартроз. Клінічна настанова, 2017).

Сучасним напрямком лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів є використання клітинних технологій, зокрема мезенхімальних стовбурових клітин, які здатні пригнічувати імунні та запальні реакції, виділяти велику кількість біологічно активних речовин, що прискорюють метаболізм, активують роботу високоспеціалізованих клітин, стимулюють ангіогенез та володіють здатністю до проліферації та

диференціації в інші типи клітин. Серед джерел мезенхімальних стовбурових клітин найбільш оптимальним та перспективним вважають жирову тканину завдяки великій кількості та відносній доступності порівняно з іншими джерелами.

Потреба в досконалому вивченні методики зумовлена суттєвими розбіжностями у поглядах дослідників щодо використання мезенхімальних стовбурових клітин при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях опорно-рухового апарату. Крім того, актуальним питанням є оцінка впливу мезенхімальних стовбурових клітин на лікування внутрішньосуглобових переломів, що дозволить попередити розвиток посттравматичного остеоартрозу. Дослідження цієї проблеми вперше здійснено в аналізованій роботі Маммадова Лачіна і має новаторський характер.

Сучасні методики відновлення хрящової тканини потребують вдосконалення для покращення результатів лікування, тому клініко-експериментальне дослідження, описане в дисертаційній роботі, має вагомe значення для розвитку сучасної медицини.

Усе зазначене вище свідчить про те, що автор дисертаційної роботи порушив важливі питання сучасної травматології та ортопедії, а саме дослідження є актуальним та дозволяє отримати відповіді на досі не вивчені аспекти впливу мезенхімальних стовбурових клітин на репаративний хондрогенез.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота «Вплив мезенхімальних стовбурових клітин на репаративний хондрогенез (клініко-експериментальне дослідження)» є завершеною науково-дослідною роботою, що виконана на високому науковому рівні, та має велике значення для розвитку науки й практичної діяльності у сфері медицини. Результати дисертаційного дослідження Маммадова Лачіна опубліковано у достатній кількості статей та тез науково-практичних конференцій.

Усі публікації здобувача виконані на високому науковому рівні. Так, у наукових фахових журналах, що входять до переліку ВАК України, автором було опубліковано 3 статті, які відповідають 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; 3 статті – у виданнях, що публікуються у Польщі; а також 3 тези – у матеріалах науково-практичних конференцій і конгресів в Україні та за її межами.

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

Наукова новизна роботи полягає в тому, що автором вперше було комплексно й ґрунтовно виконано експериментальне та клінічне дослідження впливу мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, на репаративний хондрогенез. Результати проведеного експерименту засвідчують високу ефективність застосування клітин цього типу для стимуляції репаративного хондрогенезу як при гострому, так і при хронічному пошкодженнях хрящової тканини. Так, у щурів експериментальної групи зафіксовано достовірно кращі морфологічні та морфометричні показники відновлення хрящової тканини порівняно з показниками щурів контрольної групи.

Також встановлено достовірно кращі віддалені функціональні результати лікування хворих з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки, яким проводили інтраопераційне введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, порівняно з результатами самостійного використання хірургічних методик.

Дисертант уперше довів, що внутрішньосуглобове введення мезенхімальних клітин, одержаних з жирової тканини, пацієнтам з

дегенеративно-дистрофічними захворюваннями колінних суглобів дозволяє покращити функціональні показники стану колінних суглобів у віддаленому періоді, порівнюючи з показниками до початку лікування.

Усі результати проведеного дослідження детально та цілісно описані в опублікованих наукових статтях і тезах.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертантом опановано сучасні методи дослідження, а саме: експериментальний, морфологічний, клінічний (збір анамнезу, об'єктивна оцінка стану колінного суглоба, визначення результатів лікування з використанням шкали KOOS), інструментальний (рентгенографія, МРТ, КТ), методи математичної статистики, використання яких у сукупності забезпечило достовірні результати.

Експериментальне дослідження було проведено в умовах віварію ВНМУ ім. М. І. Пирогова на 100 лінійних щурах-самцях (група №1 – 36 щурів – моделювання гострого пошкодження хрящової тканини, група №2 – 36 щурів – моделювання хронічного пошкодження хрящової тканини та контрольна група – 28 щурів).

Дисертантом обстежено та встановлено результати лікування 48 хворих з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та 15 хворих з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями колінного суглоба. Ці факти дозволяють розцінювати отримані дисертантом результати як науково обґрунтовані.

Порівнявши результати власного дослідження з наявними в науковій літературі даними, Маммадов Лачін сформулював та обґрунтував нові наукові положення, висновки та рекомендації.

***Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння
здобувачем методологією наукової діяльності***

Дисертаційна робота виконана із залученням достатнього експериментального і клінічного матеріалу на високому науковому та методичному рівнях. Згідно з метою роботи дисертантом було якісно виконано поставлені наукові завдання, а саме: оцінено ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, у стимуляції репаративного хондрогенезу в умовах експерименту; досліджено їхній вплив на відновлення хрящової тканини при її гострому і хронічному пошкодженні; визначено клінічні особливості використання мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при гострому пошкодженні хрящової тканини у пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки, а також у пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями колінних суглобів.

Дисертація є завершеною науковою працею, яка виконана особисто здобувачем. Автор роботи цілком оволодів методологією наукового дослідження, що дозволило якісно виконати поставлені завдання. Так, дисертант самостійно провів експеримент, розробив дизайн клінічного дослідження, обстежив та встановив результати лікування 63 хворих. Автором також проведено статистичну обробку отриманих матеріалів, їх аналіз та узагальнення, сформульовано висновки проведеної роботи та практичні рекомендації.

Отже, поставлені наукові завдання виконані на високому методологічному рівні, а дисертант оволодів необхідними для рівня доктора філософії компетенціями.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Отримані автором результати проведеного експерименту розширюють уявлення щодо морфологічних аспектів відновлення хрящової тканини при

травмах та дегенеративно-дистрофічних змінах шляхом локального застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини. Їхнє використання дозволяє запобігти розвиткові важких форм захворювання, попередити його прогресування, а також суттєво знижує необхідність застосування хірургічних методів лікування та частоту післяопераційних ускладнень.

Дисертація виконана в межах планової науково-дослідної роботи кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Комплексна реабілітація хворих з травмами та захворюваннями опорно-рухового апарату» з державним реєстраційним номером 0115U007095.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота викладена на 215 сторінках та складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу результатів, 5 висновків, 3 практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

Кожен з розділів власних досліджень закінчується висновками, які підсумовують отримані результати. Дисертація проілюстрована 40 рисунками та 36 таблицями.

Анотація підготовлена українською й англійською мовами та містить найбільш важливі результати дослідження, їх наукову та практичну цінність, публікації здобувача за темою дисертації.

У вступі автор описує основну мету та завдання роботи, чітко формулює об'єкт і предмет дослідження, висвітлює найважливіші з теоретичного та практичного погляду результати дослідження.

У першому розділі дисертант доводить актуальність обраної теми, здійснює огляд літератури, що містить 163 джерела, більшість з яких – це англійськомовні публікації у міжнародних виданнях. Опрацьована також достатня кількість публікацій українською мовою.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» автор описує дизайн експериментального дослідження, жирова тканина для якого була отримана під час ліпосакції. На рівні 2 пасажу за межами організму клітини, що повністю відповідали характеристикам мезенхімальних стовбурових клітин, були отримані в кількості, достатній для введення тваринам під час виконання експерименту. Розглянуто також дизайн клінічного дослідження та методика виділення мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини з використанням системи Lipogems® для отримання мікрофрагментованої жирової тканини з інтактною стромальною судинною фракцією та мезенхімальних стовбурових клітин з високою регенеративною здатністю.

Для ефективного порівняльного аналізу результатів лікування пацієнтів досліджуваної групи та групи контролю було перевірено їх однорідність за визначеними параметрами (відсутність статистично значущої різниці за статтю, середніми значенням віку, частотою окремих вікових груп).

Статистичний аналіз отриманого масиву даних виконано із застосуванням методів непараметричної статистики, зокрема використано U-критерій Манна-Уїтні, коефіцієнт рангової кореляції τ -Кендалла, прикладні програми Microsoft Excel 2019 та StatSoft STATISTICA 10. Обрані методи дослідження цілком дозволяють вирішити завдання, поставлені автором у дисертаційній роботі.

У розділі 3 автор описує морфологічну характеристику репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин в моделі гострого пошкодження хрящової тканини, детально висвітлює оцінку етапів репаративного хондрогенезу на основі гістологічної шкали, а також морфометричних показників. Доведено достовірне збільшення показників товщини індиферентного хряща ($\tau=+0,40$, $p=0,003$), проліферувального хряща ($\tau=+0,33$, $p=0,01$) і дефінітивного хряща ($\tau=+0,58$, $p<0,0001$) протягом дослідження.

Четвертий розділ присвячено характеристиці особливостей репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин

в моделі хронічного пошкодження хрящової тканини, зокрема автор описує морфологічну характеристику репаративного хондрогенезу, оцінку його етапів на основі гістологічної шкали та на основі морфометричних показників. Аналізуючи зміни показників питомої ваги хондроцитів з урахуванням терміну дослідження, автором встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили ($\tau=+0,51$, $p=0,0001$), що свідчить про достовірне збільшення питомої ваги хондроцитів протягом експерименту. Доведено достовірне збільшення показників товщини індиферентного хряща ($\tau=+0,40$, $p=0,003$), проліферувального хряща ($\tau=+0,33$, $p=0,01$) і дефінітивного хряща ($\tau=+0,57$, $p<0,0001$) протягом дослідження.

У розділі 5 описано порівняльний аналіз результатів лікування пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та гострим пошкодженням хрящової тканини з урахуванням застосованого методу лікування. Дисертант подає характеристику віддалених результатів хірургічного лікування пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та гострим пошкодженням хрящової тканини, аналізує результати лікування пацієнтів шляхом локального введення мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини. Подано також порівняльний аналіз результатів лікування з урахуванням запропонованого методу лікування та типу пошкодження. Доведено, що додаткове застосування мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, сприяє кращому відновленню хрящової тканини та забезпечує достовірно кращі функціональні результати у віддаленому періоді.

У розділі 6 проаналізовано результати використання мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, у пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями колінного суглоба, описано динаміку змін функціонального стану колінних суглобів у пацієнтів з гонартрозом протягом 12-місячного спостереження. Шляхом внутрішньосуглобового введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, у пацієнтів з гонартрозом вдалося досягнути

достовірно кращих функціональних показників стану колінних суглобів за шкалою KOOS порівняно з показниками, встановленими при первинному зверненні.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» Лачін Маммадов проводить аналіз результатів власної роботи, порівнюючи отримані дані з науковими роботами інших дослідників, оприлюднених раніше. У цьому розділі автор переконливо продемонстрував вміння аналізувати та узагальнювати отримані дані.

В кінці дисертації автор підсумовує основні здобутки проведеної роботи, формулюючи 5 висновків, які ґрунтуються виключно на результатах власного дослідження. Висновки відповідають поставленим завданням та меті роботи.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Практична цінність отриманих результатів дисертації полягає у тому, що вони розширюють уявлення щодо морфологічних аспектів відновлення хрящової тканини як при травмах, так і при дегенеративно-дистрофічних змінах шляхом локального застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини. Інтраопераційне використання таких клітин під час остеометалосинтезу внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки дозволяє покращити функціональні результати лікування. Саме тому результати дисертації можна рекомендувати до впровадження у навчальний процес при підготовці медичних працівників, а також у практичну діяльність лікарів-ортопедів і травматологів.

Результати дисертаційного дослідження вже впроваджені у практичну роботу травматологічного відділення та травм пункту КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», у навчальний процес кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

***Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації,
запитання до здобувача***

Суттєвих зауважень до змісту дисертації немає. Дисертація написана українською мовою з дотриманням усіх норм наукового стилю.

Під час наукової дискусії прошу дисертанта відповісти на такі питання:

1. Які особливості репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини визначено Вами в моделі хронічного пошкодження хрящової тканини на основі морфометричних показників?
2. Наскільки часто, на Ваш погляд, можливе використання введення мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини для лікування остеоартрозу суглобів в клінічній практиці і які додаткові дослідження необхідно виконати в майбутньому для подальшого розвитку цього напрямку досліджень в медицині і в ортопедії та травматології зокрема.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Під час ознайомлення з матеріалами дисертації та аналізу наукових публікацій здобувача фактів академічного плагіату не виявлено.

Тестування оригінальності авторського тексту дисертаційної роботи було проведено за допомогою сервісу Strike Plagiarism, який засвідчив високий рівень оригінальності. Наявності порушень академічної доброчесності в дисертаційному дослідженні Маммадова Лачіна не виявлено.

ВИСНОВОК

про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Маммадова Лачіна «Вплив мезенхімальних стовбурових клітин на репаративний хондрогенез (клініко-експериментальне дослідження)», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора

філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійною завершеною науковою працею, а її результати дозволяють вирішити актуальне завдання сучасної медицини – покращити результати лікування пацієнтів з травмами та дегенеративно-дистрофічними пошкодженнями хрящової тканини під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини. Усі поставлені завдання виконані автором самостійно та на високому науково-методичному рівні.

За актуальністю теми, методологією дослідження, достовірністю отриманих результатів, змістом, обґрунтованістю результатів, висновків і практичних рекомендацій, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота Маммадова Лачіна повною мірою 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, та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «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, д. мед. н.,
заступник директора з наукової
роботи, керівник відділу малоінвазивної
та інструментальної хірургії хребта
державної установи «Інститут патології
хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка
НАМН України», заслужений діяч
науки і техніки України

Володимир РАДЧЕНКО