

ВІДГУК

ОФІЦІЙНОГО

ОПОНЕНТА

професора Страфуна Сергія Семеновича, д. мед. н., керівника відділу мікрохірургії та реконструктивно-відновлювальної хірургії верхньої кінцівки, заступника директора з наукової роботи Державної установи «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», члена-кореспондента 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»

1. Ступінь актуальності обраної теми.

В сучасній травматології та ортопедії актуальною є проблема відновлення хрящової тканини, яка має низький репаративний потенціал, а її пошкодження внаслідок травми, запалення, онкологічних захворювань, аутоімунних процесів та інших причин можуть призвести до повної дегенерації та розвитку остеоартрозу.

Для лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань використовують внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикостероїдів, препаратів гіалуронової кислоти, однак доцільність їх застосування не завжди буває ефективним.

На сьогоднішній день напрямком лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів є використання здобутків регенеративної медицини, клітинних технологій. Достатньо часто з цією метою застосовується мезенхімальні стовбурові клітини, однак невивченими в повній мірі залишаються численні питання як щодо біологічних властивостей мезенхімальних стовбурових клітин, так і щодо їх практичного застосування. Тому дисертаційна робота Маммадова Лачіна «Вплив мезенхімальних стовбурових клітин на репаративний хондрогенез (клініко-експериментальне дослідження)», є актуальною та своєчасною, оскільки спрямована на вирішення важливого завдання сучасної травматології та ортопедії – покращити результати лікування пацієнтів з травмами та дегенеративно-дистрофічними пошкодженнями хрящової тканини під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні. Дисертантом було здійснено об'ємний огляд наявних літературних джерел в Україні і в міжнародних наукових виданнях, розроблено методологію дослідження та проведено велику кількість клінічних спостережень. Результати дослідження були належним чином порівняні із наявними в науковій літературі даними. Чітко сформульвані висновки та практичні рекомендації.

Усі опубліковані праці за результатами дисертаційного дослідження є сучасними науковими роботами, що підготовлені на високому рівні та опубліковані у провідних фахових виданнях.

Результати дисертації опубліковано в 9 наукових роботах, серед яких: 3 статті, що відповідають вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44; 3 статті в закордонних виданнях; 3 публікації в матеріалах науково-практичних конференцій міжнародного рівня.

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

Наукова новизна роботи полягає в тому, що отримані у дисертаційному дослідженні результати доповнюють дані інших авторів з обраної теми та обґрунтовано доводять ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, на активізацію репаративного хондрогенезу.

За результатами аналізу морфологічних та морфометричних показників оцінки кількісних параметрів відновлення хряща на основі даних гістологічної шкали, у щурів експериментальної групи дисертантом зафіксовано достовірно кращі морфологічні характеристики новоутвореного хряща порівняно з показниками щурів контрольної групи.

В роботі доведено високу ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини, в умовах гострого пошкодження хряща під час металоостеосинтезу внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки незалежно від типу пошкодження порівняно із самостійним застосуванням хірургічних методик лікування. Встановлено достовірно кращі віддаленні функціональні результати лікування в групі хворих, яким проводили інтраопераційне введення мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з жирової тканини.

Вплив мезенхімальних стовбурових клітин на репаративний хондрогенез в умовах хронічного пошкодження хрящової тканини було оцінено у пацієнтів з дегенеративно-дистрофічним ураженням колінного суглоба і також доведено високу ефективність застосування цієї методики.

Усі зазначені теоретичні та експериментальні результати дослідження були в повній мірі викладені в опублікованих працях у вигляді статей в наукових виданнях України та за її межами.

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

Результати наукового дослідження, сформульовані наукові положення, висновки і рекомендації ґрунтуються на значному обсязі експериментальної та клінічної роботи. Дисертантом було самостійно обстежено 48 хворих із внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та 15 хворих, що мають дегенеративно-дистрофічні захворювання колінного суглоба, експериментальну частину роботи виконано на 100 лінійних щурах.

Із отриманими даними здобувач самостійно провів належний математично-статистичний аналіз, використовуючи сучасне програмне забезпечення. Отже, отримані наукові положення, висновки та результати, що сформовані у дисертації є достатньо науково обґрунтованими.

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

Оцінюючи виконання поставленого перед науковою роботою завдання, слід зазначити, що здобувачем було належним чином обрано методологію дослідження, здійснено обстеження достатньої кількості пацієнтів, проведено огляд наукової літератури та сформульовано висновки. Згідно зазначених завдань дослідження аспірантом виконувалися наступні процедури: дефект хрящової тканини щурів у навантажуваній ділянці дистального відділу стегнової кістки, додаткова хондрогенна стимуляція, аналіз морфологічних та

морфометричних показників відновлення хрящової тканини та гістологічна оцінка репаративного хондрогенезу за допомогою шкали Wakitani, введення мезенхімальних стовбурових клітин, виділених з використанням системи Lipogems®, пацієнтам під час проведення металоостеосинтезу перелому дистального відділу стегнової кістки та ін.

Перераховані заходи були проведені на високому науковому рівні, що свідчить про вільне володіння дисертантом методологією наукової діяльності, адже усі методи дослідження він застосовував самостійно, а результати роботи були опубліковані у провідних виданнях, де пройшли належне рецензування.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Наукова робота розширює 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.

Порівнюючи з показниками самостійного застосування хірургічних методик, інтраопераційне використання мезенхімальних клітин під час металоостеосинтезу внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки дозволяє досягнути достовірно кращих функціональних результатів лікування у віддаленому періоді. Використання зазначених клітин при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях колінного суглоба дозволяє попередити прогресування захворювання, розвиток важких форм, знизити необхідність застосування хірургічних методів лікування та частоту післяопераційних ускладнень.

У дисертації зазначений зв'язок роботи з плановою науково-дослідною роботою кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Комплексна реабілітація хворих з травмами та захворюваннями опорно-рухового апарату», державний реєстраційний номер 0115U007095.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота написана у науковому стилі, українською мовою, викладена на 215 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу результатів, висновків,

3 практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

На початку дисертації наведений «Перелік умовних скорочень», який містить аббревіатури всіх скорочень, які в подальшому зустрічаються в тексті дисертації.

У вступі дисертації дисертант доводить актуальність теми, її зв'язок з науковими програмами, визначає конкретні завдання дослідження, подає характеристику об'єкта та предмета дослідження. В огляді літератури, який містить 163 джерела, автор аргументовано й послідовно обґрунтовує актуальність та перспективність подальших досліджень проблеми впливу мезенхімальних стовбурових клітин на репаративний хондрогенез.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» детально описано дизайн дослідження ефективності мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, в експериментальних моделях гострого та хронічного пошкодження хрящової тканини, методу одержання мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини, використаних в експериментальному дослідженні, а також дизайн клінічного дослідження при внутрішньосуглобових переломах з пошкодженням хрящової тканини, при

дегенеративно-дистрофічному її ураженні та методику виділення мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини з використанням системи Lirogens®. У дисертації подано детальні критерії включення та виключення з дослідження, засвідчена відповідність дослідження нормам біоетики та вимогам належної клінічної практики.

Методологія дослідження, яку обрав дисертант, та вільне володіння усіма методами дослідження дозволили об'єктивно та комплексно підійти до вирішення завдань дисертаційного дослідження. Застосовані методи статистичної обробки даних є коректними та забезпечили високу достовірність отриманих результатів.

Основні результати роботи, проведеної дисертантом, знайшли своє відображення у розділах 3, 4, 5 і 6. Саме у розділах власних досліджень подано ґрунтовний опис та аналіз результатів клініко-експериментального дослідження, проведеного здобувачем.

Всі вказані розділи роботи закінчуються формулюванням резюме, які додатково підкреслюють важливість результатів досліджень.

У розділі 3 «Особливості репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин в моделі гострого пошкодження хрящової тканини» детально описано морфологічну характеристику репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин в моделі гострого пошкодження хрящової тканини, подано оцінку етапів репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин в моделі гострого пошкодження хрящової тканини на основі гістологічної шкали, а також оцінку етапів репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин в моделі гострого пошкодження хрящової тканини на основі морфометричних показників.

Розділ 4 «Особливості репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин в моделі хронічного пошкодження хрящової тканини» присвячений морфологічній характеристиці репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин

в моделі хронічного пошкодження хрящової тканини, оцінці етапів репаративного хондрогенезу під впливом мезенхімальних стовбурових клітин в моделі хронічного пошкодження хрящової тканини на основі гістологічної шкали та на основі морфометричних показників.

У розділі 5 «Порівняльний аналіз результатів лікування пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та гострим пошкодженням хрящової тканини з урахуванням застосованого методу лікування» подано першу частину клінічного дослідження. Дисертант провів і описав аналіз результатів лікування пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та гострим пошкодженням хрящової тканини шляхом локального введення мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з жирової тканини, під час хірургічного лікування, провів порівняльний аналіз результатів лікування пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами дистального відділу стегнової кістки та гострим пошкодженням хрящової тканини з урахуванням запропонованого методу лікування та типу пошкодження.

Розділ 6 «Оцінка результатів використання мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, у пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями колінного суглоба» дисертант детально описує функціональну характеристику стану колінних суглобів у пацієнтів з гонартрозом при первинному зверненні та через 12 місяців спостереження, а також аналізує динаміку змін функціонального стану колінних суглобів у пацієнтів з гонартрозом протягом 12-місячного спостереження з урахуванням стадії захворювання.

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» Лачін Маммадов проводить ретельний аналіз результатів власної роботи. Цей розділ дає вичерпне уявлення про методологічні підходи, характер і результати проведених ним досліджень.

Основні результати роботи сформульовані автором у 5 висновках. Вони містять відповіді на поставлені завдання дослідження, чітко

сформульовані, базуються на цифрових даних та засвідчують високу ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, під час остеометалосинтезу внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки незалежно від типу пошкодження порівняно з результатами самостійного використання хірургічних методик, а також достовірно кращі віддалені результати функціонального стану колінних суглобів у пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями, яким застосовували локальне введення мезенхімальних стовбурових клітин, порівняно з показниками, визначеними до початку лікування.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Оскільки результати дисертаційного дослідження мають вагомe теоретичне та практичне значення, вони можуть бути використані як в навчальному процесі здобувачів вищої освіти у галузі охорони здоров'я, так і в практичній діяльності лікарів під час лікування хворих з переломами дистального відділу стегнової кістки і з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями колінного суглоба.

Результати дисертації впроваджено в практичну роботу лікарів травматологічного відділення та травм пункту КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги». Матеріали та основні наукові положення роботи впроваджено в навчальний процес кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

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

Не в повній мірі визначенні клінічні особливості використання мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини при гострому пошкодженні хряща у пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами.

Дискусійні питання:

1. Чи залежала ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин від тяжкості внутрішньосуглобових переломів дистального відділу стегнової кістки?
2. Які клінічні особливості використання мезенхімальних стовбурових клітин при гострому пошкодженні хряща у пацієнтів з внутрішньосуглобовими переломами?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки дисертації Маммадова Лачіна «Вплив мезенхімальних стовбурових клітин на репаративний хондрогенез (клініко-експериментальне дослідження)» за допомогою програми Unicheck встановлено, що текст є оригінальним. Ознак плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних не виявлено. Усі цитати мають посилання на відповідне джерело, коректно позначені та відображені у списку використаної літератури.

Під час аналізу наукових публікацій дисертанта ознак порушень академічної доброчесності не виявлено.

ВИСНОВОК

Дисертація Маммадова Лачіна «Вплив мезенхімальних стовбурових клітин на репаративний хондрогенез (клініко-експериментальне дослідження)», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в

галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною науково-дослідною працею, яка містить нові наукові результати. Викладені положення вирішують актуальне завдання сучасної медицини – покращення результатів лікування пацієнтів з травмами та дегенеративно-дистрофічними пошкодженнями хрящової тканини під впливом мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини.

За методологічним рівнем виконання, змістом, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота Маммадова Лачіна повністю 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 у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

доктор медичних наук, керівник відділу
мікрохірургії та реконструктивно-
відновлювальної хірургії верхньої кінцівки,
заступник директора з наукової роботи
Державної установи «Інститут травматології
та ортопедії НАМН України»,
член-кореспондент НАМН України,
заслужений лікар України

Сергій СТРАФУН