

Foreign Scientific Supervisor's Report on the PhD Dissertation

Candidate: Toktarov Tussipkhan Abdygalyuly

Dissertation title: "Evaluation of the effectiveness of heparin-conjugated fibrin hydrogel in the treatment of localized cartilage defects of the knee joint"

Specialty: 8D10102 – Medicine

Institution: Astana Medical University, Kazakhstan

Foreign scientific supervisor: Prof. Dr. Mahmut Nedim Doral

Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Sports Medicine (Past Instructor and Chairman)

Date: April 29, 2026

The doctoral dissertation submitted by Toktarov Tussipkhan Abdygalyuly is devoted to the evaluation of the clinical and functional effectiveness of a novel tissue-engineering approach for the treatment of localized osteochondral defects of the knee joint using a heparin-conjugated fibrin hydrogel containing mesenchymal stromal cells and growth factors.

The topic of the dissertation addresses a highly relevant and contemporary problem in modern orthopedics and sports medicine. Local cartilage defects represent an important precursor to osteoarthritis and remain a challenging clinical issue due to the limited regenerative capacity of hyaline cartilage. The development of innovative biological and tissue-engineering methods aimed at restoring cartilage structure and function is therefore of significant scientific and practical importance.

The scientific novelty of the work lies in the development and clinical application of a new method for the implantation of heparin-conjugated fibrin hydrogel, which ensures targeted delivery of biologically active factors and provides a favorable microenvironment for chondrogenesis. For the first time, the author has demonstrated, in a comparative clinical study, the superiority of this method over conventional PRP-based therapy in terms of clinical and imaging outcomes.

The aim of the study is clearly formulated and methodologically well justified. The research objectives are logically structured and fully correspond to the stated aim. The study design, including the formation of comparable groups and the use of validated clinical scales (WOMAC, VAS) and MRI-based MOCART assessment, allows for a comprehensive evaluation of treatment effectiveness.

The author conducted a clinical study involving 80 patients, with equal distribution between the main and control groups. The data collection was performed at a high methodological level, and the statistical analysis was appropriate and supports the validity and reliability of the obtained results.

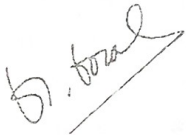
The results demonstrate a statistically significant improvement in clinical and functional outcomes in the main group, including a more pronounced reduction in pain and improvement in joint function, as well as superior cartilage regeneration according to MRI findings.

The practical significance of the dissertation is substantial. The proposed method expands the possibilities of organ-preserving treatment of cartilage defects and may contribute to slowing the progression of degenerative joint diseases. In addition, the development of a domestically produced hydrogel has important implications for reducing dependence on imported medical technologies and improving accessibility of advanced treatment methods.

The dissertation is well structured and logically organized. The presented material reflects a high level of scientific analysis and professional competence. The results of the research have been presented at national and international conferences and published in peer-reviewed scientific journals, including those indexed in international databases.

Certain limitations of the study, such as the sample size and duration of follow-up, are acknowledged; however, they do not diminish the scientific value of the work and are typical for clinical studies of this type.

In conclusion, the dissertation by Toktarov Tussipkhan Abdygalyuly fully complies with the requirements for doctoral (PhD) theses in medicine. The work represents a completed scientific research with elements of novelty and significant practical relevance. I consider the dissertation suitable for public defense, and its author deserving of the degree of Doctor of Philosophy (PhD).



Prof. Dr. Mahmut Nedim Doral

Hacettepe University Faculty of Medicine

Department of Orthopedics and Sports Medicine (Past Instructor and Chairman)

Past President of APKS, APOA and TOTBİD

Отчет зарубежного научного руководителя по докторской диссертации (PhD)

Соискатель: Токтаров Түсіпхан Абдығалыұлы

Название диссертации: «Оценка эффективности применения гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля при лечении локальных дефектов коленного сустава»

Специальность: 8D10102 – Медицина

Учреждение: Медицинский университет Астана, Казахстан

Зарубежный научный руководитель: проф., д-р Махмут Недим Дорал
Медицинский факультет Университета Хаджеттепе, кафедра ортопедии и спортивной медицины
(бывший преподаватель и заведующий кафедрой)

Дата: 29 апреля 2026 г.

Докторская диссертация, представленная Токтаровым Түсіпханом Абдығалыұлы, посвящена оценке клинической и функциональной эффективности нового тканеинженерного подхода к лечению локальных остеохондральных дефектов коленного сустава с использованием гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля, содержащего мезенхимальные стромальные клетки и факторы роста.

Тема диссертации затрагивает крайне актуальную и современную проблему в области ортопедии и спортивной медицины. Локальные дефекты хряща являются важным предшественником остеоартроза и остаются сложной клинической задачей из-за ограниченной способности гиалинового хряща к регенерации. Поэтому разработка инновационных биологических и тканеинженерных методов, направленных на восстановление структуры и функции хряща, имеет существенное научное и практическое значение.

Научная новизна работы заключается в разработке и клиническом применении нового метода имплантации гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля, обеспечивающего направленную доставку биологически активных факторов и создающего благоприятную микросреду для хондрогенеза. Впервые автор продемонстрировал в сравнительном клиническом исследовании превосходство данного метода над традиционной PRP-терапией с точки зрения клинических и визуализационных результатов.

Цель исследования сформулирована четко и методологически обоснована. Задачи исследования логически выстроены и полностью соответствуют поставленной цели. Дизайн исследования, включая формирование сопоставимых групп и использование валидированных клинических шкал (WOMAC, VAS) и MPT-оценки по системе MOCART, позволяет провести комплексную оценку эффективности лечения.

Автор провел клиническое исследование с участием 80 пациентов с равным распределением между основной и контрольной группами. Сбор данных выполнен на высоком методическом уровне, а статистический анализ

является корректным и подтверждает достоверность и надежность полученных результатов.

Результаты демонстрируют статистически значимое улучшение клинических и функциональных показателей в основной группе, включая более выраженное снижение болевого синдрома и улучшение функции сустава, а также более высокую степень регенерации хряща по данным МРТ.

Практическая значимость диссертации является значительной. Предложенный метод расширяет возможности органосохраняющего лечения дефектов хряща и может способствовать замедлению прогрессирования дегенеративных заболеваний суставов. Кроме того, разработка гидрогеля отечественного производства имеет важное значение для снижения зависимости от импортных медицинских технологий и повышения доступности современных методов лечения.

Диссертация хорошо структурирована и логически выстроена. Представленный материал отражает высокий уровень научного анализа и профессиональной компетентности. Результаты исследования были представлены на национальных и международных конференциях и опубликованы в рецензируемых научных журналах, включая издания, индексируемые в международных базах данных.

Определенные ограничения исследования, такие как объем выборки и продолжительность наблюдения, признаются; однако они не снижают научную ценность работы и являются типичными для клинических исследований данного типа.

В заключение, диссертация Токтарова Түсіпхана Абдығалыұлы полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским (PhD) диссертациям по медицине. Работа представляет собой завершенное научное исследование с элементами новизны и значительной практической значимостью. Считаю диссертацию пригодной к публичной защите, а ее автора — достойным присуждения степени доктора философии (PhD).

/подпись проставлена/

Профессор, доктор Махмут Недим Дорал

Медицинский факультет Университета Хаджеттепе

Кафедра ортопедии и спортивной медицины

(бывший преподаватель и заведующий кафедрой)

Бывший президент APKS, APOA и TOTBİD

В соответствии с подпунктом 2 пункта 1 статьи 18 Закона Республики Казахстан «О нотариате» права и обязанности, а также последствия совершения данного нотариального действия, в том числе об ответственности за заведомо неправильный перевод и сохранении в тайне ставших известными сведений, мне нотариусом разъяснены, понятны и соответствуют моим действительным целям и намерениям.

Подпись _____

Ф.И.О. _____

Жаманбаева Райгуль Орынбасаровна

В соответствии с пунктом 2 статьи 79 Закона Республики Казахстан «О нотариате» нотариус, свидетельствуя подлинность подписи, не удостоверяет фактов, изложенных в документе, а лишь подтверждает, что подпись сделана определенным лицом.

Пятого мая две тысячи двадцать шестого года. Я, Хамитова Гульмира Усембаевна, нотариус города Астаны, государственная лицензия №00000052 выдана 13.05.2005 года, свидетельствую подлинность подписи переводчика Жаманбаевой Райгуль Орынбасаровны.

Личность переводчика установлена, дееспособность и полномочия проверены

Зарегистрировано в реестре за №1089
Взыскано – 2 292 тенге.

Нотариус _____

Г. Хамитова



Бауланған/прошнуровано,
Немірленген/пронумеровано, мөрмен
бекітілген/скреплено печатью
(төрт/четыре) парақ/листа.



ST0402922260505133511X74235F

Нотариаттық іс-әрекеттің бірегей нөмірі / Уникальный номер нотариального действия