

ОТЗЫВ

Официального рецензента на диссертационную работу
Токтарова Түсіпхана Абдығалыұлы на тему «Оценка эффективности применения гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля при
 лечении локальных дефектов коленного сустава», представленную на соискание степени доктора философии (PhD)
 по специальности «8D10100 – Медицина»

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: <u>1) диссертация выполнена в рамках проекта</u> или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы); 2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы); 3) <u>диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан</u> (указать направление).	Тема диссертации полностью соответствует направлениям развития науки Республики Казахстан, поскольку: работа выполнена в рамках научно-технической программы программно-целевого финансирования Министерства здравоохранения Республики Казахстан: № ОР11465426-ОТ-22 «Внедрение инновационных тканеинженерных технологий в медицинскую практику для восстановления поврежденных суставов»; соответствует приоритетному направлению науки «Науки о жизни и здоровье»; направлена на решение актуальной государственной задачи по развитию отечественных высокотехнологичных медицинских и тканеинженерных технологий.

2.	Важность для науки	Работа <u>вносит/не</u> вносит <u>существенный вклад в науку</u>, <u>а ее важность</u> <u>хорошо раскрыта/не раскрыта</u>.	Работа вносит существенный вклад в медицинскую науку. Научная значимость диссертации заключается в разработке и клинической апробации нового метода лечения локальных костно-хрящевых дефектов коленного сустава с применением гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля, что расширяет возможности регенеративной ортопедии и тканевой инженерии. Полученные результаты подтверждают клиническую эффективность предложенной технологии и ее перспективность для дальнейшего внедрения в практику. Важность работы для науки раскрыта достаточно полно. Актуальность, научная новизна и практическая значимость исследования в диссертации обоснованы убедительно.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>высокий</u>; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Автор самостоятельно сформулировал цель и задачи исследования, принимал непосредственное участие в разработке метода, наборе пациентов, формировании базы данных, анализе результатов и их научной интерпретации. Объем и характер выполненной работы свидетельствуют о достаточной степени научной самостоятельности диссертанта.
4.	Принцип единства внутреннего	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>обоснована</u>; 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	Актуальность исследования обоснована достаточно полно и убедительно. В диссертационной работе автор указывает, что локальные дефекты суставного хряща коленного сустава являются одной из наиболее сложных проблем современной травматологии и ортопедии в связи с ограниченными регенераторным потенциалом гиалинового хряща, высокой частотой прогрессирования дегенеративно-дистрофических изменений и риском раннего развития остеоартроза. В работе обоснованно отмечено, что существующие методы лечения, включая РРР-терапию и другие малоинвазивные подходы, не всегда обеспечивают полноценное восстановление структуры хрящевой ткани, что диктует необходимость разработки инновационных тканеинженерных технологий для стимуляции репаративной регенерации суставного хряща. Автором логично подчеркивается, что применение гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля, содержащего мезенхимальные стволовые клетки и ростовые факторы, представляет собой перспективное направление для повышения эффективности лечения локальных дефектов коленного сустава и соответствует современным тенденциям развития регенеративной медицины.

4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>отражает</u>; 2) частично отражает; 3) не отражает.	Содержание диссертационной работы полностью соответствует заявленной теме. Все разделы посвящены изучению эффективности применения гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля при лечении локальных дефектов коленного сустава. В работе последовательно представлены анализ современных подходов к лечению дефектов суставного хряща, описание разработки и применения исследуемой тканеинженерной конструкции, методология клинического исследования, а также сравнительная оценка клинических и лучевых результатов лечения.
4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u>; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.	Цель исследования - оценка эффективности применения гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля при лечении локальных дефектов коленного сустава - полностью соответствует теме диссертации. Поставленные задачи логично конкретизируют заявленную цель и включают: разработку и клиническую апробацию метода, сравнительную оценку функциональных результатов, анализ выраженности болевого синдрома и МРТ-характеристик регенерации хрящевой ткани. Все задачи направлены на комплексное раскрытие темы исследования.
4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u>; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.	Структура диссертации выстроена последовательно и логично. Литературный обзор формирует научное обоснование исследования, методологический раздел раскрывает дизайн и инструменты исследования, результаты непосредственно вытекают из поставленных задач, а выводы основаны на полученных клинических и инструментальных данных. Прослеживается четкая взаимосвязь между актуальностью исследования, поставленной целью, методами реализации и итоговыми научными положениями работы.
4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) <u>критический анализ есть</u>; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;	Автором проведен сравнительный анализ существующих методов лечения локальных дефектов суставного хряща, включая РРР-терапию, клеточные и матриксные технологии. На основании анализа литературы и собственных клинических данных обоснованы преимущества применения гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля как носителя для мезенхимальных стволовых клеток и факторов роста. Предложенное решение аргументировано результатами сравнительного исследования с контрольной группой, демонстрирующими более выраженное улучшение функциональных показателей и структурной регенерации хрящевой ткани по данным МРТ.

5.	Принцип научной новизны	
	4) анализ отсутствует.	
	5.1 Научные результаты и положения являются новыми?	Научные результаты диссертационной работы являются полностью новыми для Республики Казахстан. Впервые в отечественной клинической практике проведено исследование эффективности применения гепарин-контрагированного фибринового гидрогеля в сочетании с мезенхимальными стволовыми клетками и ростовыми факторами для лечения локальных дефектов суставного хряща коленного сустава. Получены оригинальные клинические и лучевые данные, подтверждающие эффективность предложенной тканеинженерной биоматериальной платформ в регенеративной ортопедии.
	1) <u>полностью новые;</u>	
	2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
	3) не новые (новыми являются менее 25%).	
	5.2 Выводы диссертации являются новыми?	Выводы диссертации являются новыми для Республики Казахстан, поскольку впервые на основании клинического сравнительного исследования доказана эффективность применения данной технологии по показателям функционального восстановления, уменьшения болевого синдрома и улучшения структурных характеристик регенерации хрящевой ткани. Полученные выводы формируют научно обоснованную основу для дальнейшего внедрения предложенного метода в отечественную ортопедическую практику.
	1) <u>полностью новые;</u>	
	2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
	3) не новые (новыми являются менее 25%).	
	5.3 Технические, технологические, кономиические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:	Предложенные технологические решения являются полностью новыми и достаточно обоснованными. Автором разработан и клинически апробирован оригинальный способ применения гепарин-контрагированного фибринового гидрогеля как матрикса для локальной доставки клеточных компонентов и факторов роста в зону хрящевого дефекта. Новизна решения подтверждается его оригинальной конструкцией, клинической апробацией, положительными результатами сравнительного исследования и наличием патентной заявки.
	1) <u>полностью новые;</u>	
	2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
	3) не новые (новыми являются менее 25%).	
6.	Обоснованность основных выводов	Обоснованность выводов подтверждается результатами клинического сравнительного исследования с включением основной и контрольной групп пациентов, применением валидизированных методов оценки функционального состояния коленного сустава (WOMAC), выраженности болевого синдрома (ВАШ), а также объективной лучевой оценки структурного восстановления хрящевой ткани по шкале MOSART. Автором проведена статистическая обработка полученных

		направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	данных, продемонстрировавшая достоверные различия между исследуемыми группами, что позволяет считать сформулированные выводы логически вытекающими из результатов исследования. Основные положения диссертации последовательно подтверждаются представленными клиническими, инструментальными и аналитическими данными, что свидетельствует о достаточной научной обоснованности сделанных заключений.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 7.1 Доказано ли положение? 1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно. 7.2 Является ли тривиальным? 1) <u>да</u>; 2) <u>нет</u>; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. 7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) <u>нет</u>; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения: 1) <u>узкий</u>; 2) <u>средний</u>;	Положение 1 – подтверждено результатами проведенного клинического исследования, в котором установлено достоверное улучшение функционального состояния пациентов основной группы по шкале WOMAC, снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ, а также положительная динамика структурного восстановления суставного хряща по данным МРТ с оценкой по шкале МОСАРТ. Положение не является тривиальным, поскольку отражает результаты применения инновационной тканеинженерной технологии, основанной на использовании биосовместимого матрикса для локальной доставки клеточных компонентов и факторов роста. Новизна положения определяется тем, что в Республике Казахстан впервые проведена клиническая апробация данной технологии при лечении локальных дефектов коленного сустава. Результаты могут быть использованы в практике специализированных травматолого-ортопедических центров, занимающихся органосохраняющим лечением суставной патологии. Положение подтверждено опубликованными результатами сравнительного анализа клинической эффективности метода. Положение 2 – автором установлено статистически значимое превосходство основной группы над контрольной по показателям WOMAC, ВАШ и МОСАРТ, что свидетельствует о более высокой эффективности предложенной технологии по сравнению с РРР-терапией. Положение имеет самостоятельную научную ценность, поскольку сравнительная оценка выполнена на основе клинических данных. Для отечественной ортопедической практики результаты данного сравнительного исследования являются новыми. Полученные данные могут использоваться при выборе тактики хирургического лечения пациентов с локальными хрящевыми дефектами. Положение отражено в публикациях автора и подтверждено результатами статистического

	3) <u>широкий</u> ;	анализа. Положение 3 – в работе представлены положительные клинические результаты и отсутствие значимых осложнений в течение периода наблюдения, однако ограниченный срок наблюдения не позволяет окончательно оценить долгосрочную безопасность метода. Оценка клинической безопасности нового биоматериала представляет самостоятельный научный интерес. Положение является новым в условиях отечественной клинической практики. На данном этапе применение возможно преимущественно в специализированных клиниках, обладающих необходимой лабораторной и технологической базой. Данные о клинической переносимости и отсутствии значимых осложнений представлены в опубликованных результатах исследования.
	4) в текущей формулировке проверить уровень применения положений невозможно.	
	7.5 Доказано ли в статье?	
	1) <u>да</u> ;	
	2) нет;	
8.	3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	Выбор методологии исследования является обоснованным и соответствует поставленной цели - оценке эффективности применения гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля при лечении локальных дефектов коленного сустава. В диссертационной работе подробно описан дизайн исследования как проспективного сравнительного клинического исследования с формированием основной и контрольной групп пациентов. Автором представлены критерии включения и исключения, алгоритм формирования выборки, характеристика исследуемого контингента, описание методики имплантации гидрогеля, а также последовательность послеоперационного наблюдения. Достаточно подробно раскрыты методы оценки результатов лечения с использованием клинических шкал WOMAC, визуально-аналоговой шкалы боли (VAS) и магнитно-резонансной томографии с применением шкалы MOSART, что обеспечивает воспроизводимость исследования.
	Принцип достоверности.	
	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:	
	1) <u>да</u> ;	
	2) нет.	
Достоверность источников и предоставляемой информации	8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:	Результаты диссертационной работы получены с использованием современных клинических, инструментальных и статистических методов исследования. Для оценки эффективности лечения применены валидированные межународные инструменты оценки функционального состояния коленного сустава (WOMAC), интенсивности болевого синдрома (VAS), а также объективная лучевая визуализация состояния регенерированной ткани посредством МРТ-исследования с интерпретацией по шкале MOSART. Статистическая обработка результатов выполнена с применением специализированных

		1) <u>да</u> ;	компьютерных программ, что позволило провести сравнительный анализ исследуемых групп и установить статистическую достоверность полученных различий.
		2) нет.	
		8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):	
		1) <u>да</u> ;	
		2) нет.	
		8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u> /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	В работе ключевые положения обоснованы ссылками на современные отечественные и зарубежные публикации, посвященные лечению локальных дефектов суставного хряща, применению мезенхимальных стволовых клеток, биоматериалов и тканеинженерных конструкций. Автором использованы данные актуальных исследований в области регенеративной ортопедии, клеточной терапии и биоматериаловедения, что обеспечивает научную состоятельность теоретического обоснования исследования.
		8.5 Используемые источники литературы <u>достаточно</u> /не достаточно для литературного обзора.	
9. Принцип практической ценности		9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:	Диссертационная работа имеет теоретическое значение, поскольку расширяет современные научные представления о возможностях применения гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля как
		1) <u>да</u> ;	

		2) нет.	биосовместимого матрикса для локальной доставки мезенхимальных стволовых клеток и ростовых факторов в область локального дефекта суставного хряща. Полученные результаты углубляют понимание механизмов стимуляции репаративной регенерации хрящевой ткани и подтверждают перспективность использования тканеинженерных конструкций в лечении локальных костно-хрящевых повреждений коленного сустава. Работа вносит вклад в развитие научного направления регенеративной ортопедии и клеточных технологий в реконструктивной хирургии суставов.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и высокую вероятность применения полученных результатов на практике:	Практическая значимость исследования определяется тем, что автором предложен и клинически апробирован новый метод лечения локальных дефектов коленного сустава с использованием гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля, показавший более высокую эффективность по сравнению с РРР-терапией. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения разработанной технологии в условиях специализированных травматолого-ортопедических отделений для улучшения функциональных исходов лечения пациентов и снижения риска прогрессирования дегенеративных изменений коленного сустава. Практическая ценность подтверждается внедрением результатов исследования в клиническую практику и наличием акта внедрения.
		9.3 Предложения для практики являются новыми:	Предложенные автором практические рекомендации являются полностью новыми для Республики Казахстан. Впервые разработан и внедрен алгоритм применения гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля в сочетании с клеточными компонентами и ростовыми факторами для восстановления локальных дефектов суставного хряща коленного сустава, что представляет собой оригинальное технологическое решение. Новизна практических предложений подтверждается результатами клинической апробации, положительными функциональными и лучевыми исходами лечения, а также патентной защитой разработанного метода.
		1) <u>полностью новые</u> ; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	
10. Качество написания и оформления	Качество академического письма:	1) <u>высокое</u> ; 2) среднее;	Текст диссертации отличается логичной структурой, последовательным изложением материала, корректным использованием научной терминологии и в целом соответствует требованиям академического стиля. Оформление разделов и представление результатов выполнены на

			2) нет.	биосовместимого матрикса для локальной доставки мезенхимальных стволовых клеток и ростовых факторов в область локального дефекта суставного хряща. Полученные результаты углубляют понимание механизмов стимуляции репаративной регенерации хрящевой ткани и подтверждают перспективность использования тканеинженерных конструкций в лечении локальных костно-хрящевых повреждений коленного сустава. Работа вносит вклад в развитие научного направления регенеративной ортопедии и клеточных технологий в реконструктивной хирургии суставов.
			9.2 Диссертация имеет практическое значение и высокая вероятность применения полученных результатов на практике:	Практическая значимость исследования определяется тем, что автором предложен и клинически апробирован новый метод лечения локальных дефектов коленного сустава с использованием гепарин-контюгированного фибринового гидрогеля, показавший более высокую эффективность по сравнению с РРР-терапией. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения разработанной технологии в условиях специализированных травматолого-ортопедических отделений для улучшения функциональных исходов лечения пациентов и снижения риска прогрессирования дегенеративных изменений коленного сустава. Практическая ценность подтверждается внедрением результатов исследования в клиническую практику и наличием акта внедрения.
			1) <u>да</u> ;	
			2) нет.	
			9.3 Предложения для практики являются новыми:	Предложенные автором практические рекомендации являются полностью новыми для Республики Казахстан. Впервые разработан и внедрен алгоритм применения гепарин-контюгированного фибринового гидрогеля в сочетании с клеточными компонентами и ростовыми факторами для восстановления локальных дефектов суставного хряща коленного сустава, что представляет собой оригинальное технологическое решение. Новизна практических предложений подтверждается результатами клинической апробации, положительными функциональными и лучевыми исходами лечения, а также патентной защитой разработанного метода.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма:	1) <u>высокое</u> ;	Текст диссертации отличается логичной структурой, последовательным изложением материала, корректным использованием научной терминологии и в целом соответствует требованиям академического стиля. Оформление разделов и представление результатов выполнены на
			2) среднее;	

