

ОТЗЫВ
официального рецензента на диссертационную работу
Токтарова Түсіпхана Абдыгалдыұлы 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: 1) <u>Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы):</u> 2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы);	Диссертационная работа выполнена в рамках научно-технической программы программно-целевого финансирования Министерства здравоохранения Республики Казахстан № OR11465426-ОТ-22 «Внедрение инновационных тканеинженерных технологий в медицинскую практику для восстановления поврежденных суставов». Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан в направлении «Наука о жизни и здоровье» по нескольким пунктам.

		3) диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).	
2.	Важность для науки	Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта.	Диссертационная работа вносит существенный вклад в практический раздел науки и показывает важность исследования в практическом применении, направленного на расширение способов лечения локальных костнохрящевых дефектов коленного сустава, что хорошо раскрыто и представлена в диссертационной работе.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: Высокий; 2) средний; 3) низкий; самостоятельности нет.	Диссертационная работа автора свидетельствует о высоком уровне самостоятельности при проведении научного исследования. Это подтверждается полноценным выполнением планирования и организации клинической части исследования, самостоятельным проведением набора пациентов, формированием базы данных, участием в лечебно-диагностическом процессе, выполнением статистической обработки результатов и формулированием основных научных положений. Автор продемонстрировал глубокое погружение в актуальную проблему лечения локальных костно-хрящевых дефектов коленного сустава, самостоятельно реализовал все ключевые разделы работы, включая анализ современных методов лечения, разработку и внедрение способа имплантации гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля, проведение сравнительного клинико-функционального исследования и интерпретацию полученных результатов. Значительный личный вклад автора подтверждается публикацией 5 научных работ по теме диссертации, из которых 3 опубликованы в научных изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, 2 – в международных научных изданиях, индексируемых в базе данных Scopus.

4.	Принцип единства	внутреннего	4.1 Обоснование актуальности диссертации: <u>обоснована</u>; 2) частично обоснована; 3) не обоснована. 4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: <u>отражает</u>; 2) частично отражает; 3) не отражает. 4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: <u>соответствуют</u>; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют. 4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: <u>полностью взаимосвязаны</u>; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует. 4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с	Актуальность диссертационной работы обоснована автором и опирается на приоритетные направления мировой ортопедии и травматологии, включая приоритетные направления развития здравоохранения Республики Казахстан. Содержание диссертации в полной мере отражает тему диссертационной работы, включая разработку нового способа лечения локальных костно-хрящевых дефектов коленного сустава с применением гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля, проведение сравнительного клинического исследования, оценку клинико-функциональных результатов лечения, анализ МРТ-показателей регенерации хрящевой ткани. Цель и задачи исследования сформулированы чётко и последовательно, отражают логику научного поиска и полностью соответствуют заявленной теме диссертации. Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны, последовательно выстроены и тщательно проработаны. Проведён критический анализ современных методов лечения локальных костно-хрящевых дефектов коленного сустава, подробно раскрыты биотехнологические основы применения гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля, описаны этапы хирургической реализации разработанного способа, а также выполнена полноценная статистическая обработка полученных данных, что позволило обоснованно сформулировать ключевые выводы. В работе подробно рассмотрены клинические преимущества предложенного метода, его регенеративный потенциал, возможные ограничения применения и перспективы воспроизводимости результатов в реальной травматолого-ортопедической практике. В диссертации представлен всесторонний критический анализ современных методологических подходов к лечению локальных костно-хрящевых дефектов коленного сустава. Рассмотрены существующие ограничения традиционных хирургических и биологических методов восстановления суставного хряща,
----	------------------	-------------	---	---

	известными решениями: <u>1) критический анализ есть;</u> 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.	включая РРР-терапию, костномозговую стимуляцию и другие органосохраняющие технологии, проанализированы сложности их клинической эффективности, воспроизводимости результатов и ограниченного регенеративного потенциала. С позиции современных научных данных, принципов тканевой инженерии и междисциплинарного опыта обоснована целесообразность применения гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля как перспективного биорегенеративного подхода. На основе проведенного исследования сформулированы практические рекомендации по клиническому внедрению разработанного метода, определены его преимущества, ограничения и перспективные направления дальнейших клинических и научных исследований в области регенеративной ортопедии.
5. Принципы научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? <u>1) полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Полученные научные результаты и сформулированные положения являются новыми и вносят существенный вклад в развитие современной травматологии, ортопедии и регенеративной медицины. Исследование расширяет понимание возможностей тканеинженерного лечения локальных костно-хрящевых дефектов коленного сустава, демонстрирует клиническую, функциональную и регенеративную эффективность применения гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля, что имеет важное значение для совершенствования органосохраняющей хирургической тактики и улучшения клинических исходов у пациентов с данной патологией.
	5.2 Выводы диссертации являются новыми? <u>1) полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Выводы диссертации являются оригинальными, научно обоснованными и подтверждены корректными статистическими расчётами. Методология исследования тщательно разработана в соответствии с современными представлениями о лечении локальных дефектов суставного хряща и принципами тканевой инженерии. Особая ценность работы заключается в комплексном сопоставлении клинико-функциональных показателей (WOMAS, VASII), данных магнитно-резонансной томографии (MOSART), сравнительном анализе с контрольной группой (РРР-терапией) и статистической верификации результатов, что позволило всесторонне оценить эффективность разработанного метода и представить целостное понимание изучаемой проблемы.
	5.3 Технические, технологические, кономические или управленческие решения являются новыми и	Применённые технические, биотехнологические и хирургические решения являются новыми и обоснованными для достижения поставленных целей и задач. Разработанный протокол имплантации гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля основан на анализе

	обоснованными:	существующих ограничений традиционных методов лечения локальных костно-хрящевых дефектов коленного сустава, современных достижений регенеративной медицины и необходимости повышения качества восстановления гиалиноподобного хряща. Для анализа клинических данных и статистической обработки использованы современные стандартизированные методы, обеспечивающие достоверность полученных результатов.
6.	Обоснованность основных выводов	<u>Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах</u> либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (куолигатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам). се основные выводы исследования основаны на весомых доказательствах, полученных в ходе сравнительного клинического исследования, и подтверждены современными статистическими методами анализа. Результаты тщательно обработаны и интерпретированы, включая детальный анализ клинических, функциональных и МРТ-данных, что обеспечивает высокую степень достоверности представленных научных положений, практических рекомендаций и перспектив клинического внедрения разработанного метода.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 7.1 Доказано ли положение? <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) да; 2) <u>нет</u>; Разработанный способ имплантации гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля при лечении локальных костно-хрящевых дефектов коленного сустава является клинически, функционально и регенеративно обоснованным. Доказательность положения подтверждена результатами сравнительного клинического исследования, включающего анализ динамики по шкалам WOMAC и ВАШ, данными магнитно-резонансной томографии (MOCART), статистически значимой межгрупповой разницей полученных результатов ($p < 0.001$), а также внедрением разработанного метода в клиническую. Представленное положение не носит тривиального характера, поскольку предусматривает разработку и клиническое внедрение нового тканеинженерного подхода, основанного на применении гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля, содержащего мезенхимальные стволовые клетки и ростовые факторы, для восстановления локальных костно-хрящевых дефектов коленного

	3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. 7.3 Является ли новым? <u>1) да;</u> 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u> ; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно. 7.5 Доказано ли в статье? <u>1) да;</u> 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	сустава. Предложенный метод отличается от традиционных подходов (RR, микрофрактурирование и др.) более комплексным биорегенеративным механизмом воздействия и ранее не применялся в отечественной клинической практике в представленном виде. Положение является новым, так как в работе впервые научно обосновано и клинически подтверждено применение разработанного способа имплантации гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля для лечения локальных костно-хрящевых дефектов коленного сустава с доказанным преимуществом по клинико-функциональным показателям (WOMAC, VASQ) и МРТ-характеристикам регенерации (MOSART) по сравнению со стандартной RRR-терапией. Предложенный способ лечения может быть использован в клинической практике травматологии, ортопедии, спортивной медицины и артроскопической хирургии при лечении пациентов с локальными костно-хрящевыми дефектами коленного сустава, включая специализированные ортопедические центры, научно-исследовательские учреждения и клиники, оказывающие высокотехнологичную медицинскую помощь.
8. Принцип достоверности.	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: <u>1) да;</u> 2) нет.	Доказательность представленных положений подтверждена публикациями по теме диссертационного исследования в отечественных и международных научных изданиях, результатами клинико-функционального анализа, МРТ-мониторинга восстановления суставного хряща, статистической обработкой данных. Методология подробно и последовательно изложена, включая обоснование дизайна исследования, критерии включения и исключения пациентов, описание этапов клинического наблюдения, методики имплантации гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля, а также статистических методов обработки данных. При разработке дизайна исследования и выборе методов автор опирался на достоверные научные источники, современные принципы доказательной медицины, тканевой инженерии и регенеративной ортопедии, а также на работы ведущих исследователей в области лечения локальных костно-хрящевых

8. Достоверность источников и предоставляемой информации	
--	--

		дефектов коленного сустава.
8.2	Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: <u>1) да;</u> 2) нет.	Результаты диссертационной работы получены с применением современных клинических и аналитических методов исследования, а также актуальных методик статистической обработки данных. Для анализа использованы современные программные комплексы и вычислительные программы.
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): <u>1) да;</u> 2) нет.	Клиническое исследование подтверждает выводы исследования, доказывает выявленные взаимосвязи и закономерности.
<u>Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</u>		Важные утверждения автора подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.
<u>Использованные источники литературы достаточны/не достаточны для литературного</u>		В диссертационной работе использованы 110 литературных источника, из которых 85 использованы в литературном обзоре, что является достаточным количеством и позволяет раскрыть тематику

	обзора.	изучаемого вопроса.
9. Принципы практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:	Диссертационная работа вносит существенный вклад в теоретическое развитие современной травматологии, ортопедии и регенеративной медицины, расширяя существующие представления о возможностях органосохраняющего лечения локальных костно-хрящевых дефектов коленного сустава. Представленные результаты исследования углубляют научное понимание применения тканеинженерных технологий, в частности гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля, для стимуляции репарации хрящевой ткани и восстановления остеохондральных повреждений, формируя научную основу для дальнейшего совершенствования биорегенеративных технологий и клинических подходов в данной области.
	1) <u>да;</u>	
	2) нет.	
	9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:	
	1) <u>да;</u>	Диссертационная работа обладает высокой практической ценностью для клинической ортопедии, травматологии и регенеративной медицины. Разработанный и внедрённый способ имплантации гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля при лечении локальных костно-хрящевых дефектов коленного сустава может быть непосредственно использован в практическом здравоохранении как современный органосохраняющий метод восстановления суставного хряща. Применение данной технологии позволяет повысить эффективность регенерации хрящевой ткани, улучшить клинико-функциональные показатели, снизить выраженность болевого синдрома, улучшить качество жизни пациентов и потенциально замедлить прогрессирование дегенеративно-дистрофических изменений коленного сустава
	2) нет.	
	9.3 Предложения для практики являются новыми:	
	1) <u>полностью новые;</u>	Предложения для клинической практики являются новыми и направлены на совершенствование тактики лечения локальных костно-хрящевых дефектов коленного сустава. Разработанные рекомендации по применению способа имплантации гепарин-конъюгированного фибринового гидрогеля расширяют возможности выбора оптимальной органосохраняющей хирургической стратегии, способствуют повышению эффективности регенерации суставного хряща, улучшению клинико-функциональных исходов, снижению выраженности болевого синдрома и обеспечивают более полноценное восстановление структуры остеохондральной зоны по сравнению с традиционными методами
	2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
	3) не новые (новыми являются менее 25%).	

			лечения.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) <u>Высокое</u> ; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Качество академического письма докторанта высокое. Материал диссертации написан по классическому типу в соответствии с требованиями и изложен грамотно.
11.	Замечания к диссертации	<u>Замечаний к выполненной диссертационной работе нет.</u>	
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень каждой статьи докторанта по теме исследования)	<u>Научные труды (статьи, тезисы, патенты и методические рекомендации), выполненные в рамках диссертационной работы по теме докторанта имеют высокий научный уровень.</u>	
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	<u>На основании проведенного рецензирования диссертационной работы рекомендовано присудить степень доктора философии (PhD) Токтарову Түсіпхану Абдығалыұлы по специальности «8D10100 – Медицина».</u>	

Официальный рецензент

Кандидат медицинских наук,
ДВА, Директор «Городской
клинической больницы №4»,
УО ОЗ г. Алматы,
Республика Казахстан



Досмаилов Б.С.