

Відгук
12.10.2016р., №5(а)
Вчений секретар
спецради, проф. Тур Ю. М.

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Гайовича Ігоря Володимировича

**"Аутопластика дефектів нервів з застосуванням жирової тканини та
пунктату кісткового мозку (експериментальне дослідження)",**
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.21 — травматологія та ортопедія

Актуальність теми дисертаційної роботи. Механічне ушкодження периферичних нервів складає 1,5–6 % від загального числа травм мирного часу, характеризується комплексом тривалих сенсомоторних й трофічних розладів (G. Antoniadis та співавт., 2014; K. Bekelis та співавт., 2015; L. Rasulić та співавт., 2015), значними прямими й супутніми фінансовими витратами (H.E. Rosberg та співавт., 2005; M.L. Castillo-Galván та співавт., 2014). В Україні щороку травму периферичних нервів реєструють у 2,5–3 тис. осіб, у 60–75 % випадків встановлюють інвалідність, причому частота травми у військовий час зростає до 12 %; середній вік пацієнтів складає 18–44 роки (B.I. Цимбалюк та співавт., 2004, 2016). У 26,5 % відкритих травм кінцівок спостерігають поєднане ушкодження нервів, кісток, судин та сухожилків, що значно утруднює лікування (V. Ruzović та співавт., 2015). Протягом останніх десятиліть результати лікування травми периферичних нервів й соціальна реабілітація постраждалих суттєво покращилися, розроблено та впроваджено надійні засоби відновлення цілісності травмованого нерва, методи електростимуляційного та медикаментозного супроводу регенераційного процесу тощо (B.I. Цимбалюк, Б.М. Лузан, 2002; D.G. Kline, A.R. Hudson, 2012). Попри це, питання розробки нових засобів відновлення цілісності нерва залишається актуальним, перспективними вважають методи, що ґрунтуються на склеюванні (T. Nakamura та співавт., 2004), лазерному зварному та фотохімічному з'єднанні кукс нерва (M.J. Barton та співавт., 2014), електричному зварюванні епіневрію (B.I. Цимбалюк та співавт., 2015). У випадку значного просторового дефекту

травмованого нерва єдиним методом відновлення його функції є формування з'єднуючого анастомозу за рахунок власних нервових стовбурів (аутонейропластика) чи нейроінженерних імплантантів.

Класична аутонейропластика має ряд недоліків: невідповідність просторових характеристик поперечних перерізів аутотрансплантата та травмованого нерва; необхідність формування додаткового хірургічного доступу та ятрогенний функціональний дефіцит у зоні інервації вилюченого нерва; наявність двох послідовних ділянок нейрорафічної фіксації аутотрансплантату, що утруднює регенераційний ріст аксонів (А. Pabari та співавт., 2010; S. Kehoe та співавт., 2012; М. Мументалер та співавт., 2013; О.О. Гацький, 2014). Отже, створення умов для інтенсивного росту перетнутих нервових волокон через зону травми нерва залишається актуальною проблемою.

Одним із перспективних напрямків вирішення цієї проблеми є залучення методу тканинної інженерії (К. Dalamagkas та співавт., 2016; R. Sullivan та співавт., 2017; N.P. Patel та співавт., 2018). Причому, незважаючи на суттєвий прогрес цієї технології, залишається нез'ясованими значна кількість питань, приміром, клінічна трансляція отриманих результатів (S.W.P. Ket та співавт., 2015), стандартизація моделі травми периферичного нерва (D. Angius та співавт., 2012), засобів оцінки його функціонального відновлення (S.W.P. Ket та співавт., 2015), еквівалентність результату відновного процесу при звичайній нейрорафії, аутопластиці й нейроінженерній пластиці, вибір доступного джерела клітинного компонента нейроінженерних імплантантів (К. Dalamagkas та співавт., 2016; R. Sullivan та співавт., 2017; N.P. Patel та співавт., 2018) тощо. Слід зазначити, що більшість експериментальних робіт у цьому напрямку виконують на моделі травми сідничого нерва щура (P. Tos та співавт., 2009; D. Angius та співавт., 2012; M. Rigoni, C. Montecusso, 2017), що обумовлено доступністю біологічного матеріалу, простотою відтворення, наявністю засобів кількісної оцінки функції нерва.

Отже, за сукупністю зазначених вище аспектів, представлена дисертаційна робота Гайовича І.В. є актуальною, сучасною й перспективною; **мета роботи**, на наш погляд, повинна відображати прикладний аспект отриманих даних й виражатися наступним формулюванням — "покращити результати хірургічного лікування травми периферичного нерва (в умовах експерименту)".

Зв'язок теми дисертаційного дослідження з плановими науково-дослідними роботами. Робота є результатом досліджень, проведених, як впливає з наданих у дисертації та авторефераті відомостей, на базі ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України" у межах науково-дослідної роботи "Розробити технологію лікування та реабілітації хворих з бойовою поліструктурною травмою кінцівок" (№ державної реєстрації 0115U005854), що виконується протягом 2015–2018 рр.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота Гайовича І.В. виконана із залученням 50-ти експериментальних тварин, включених до 5 груп (*враховуючи референтні*). У основних групах патоморфологічну картину у зоні ушкодження та дистальній ділянці нерва, а також біохімічні зміни у речовині нерва й м'яза дискретно оцінено у динаміці протягом 3 місяців спостереження на тлі травми й відновних втручань. За кількісними показниками груп, тривалістю спостереження отримані результати задовільно відображають особливості впливу запропонованих автором способів відновного лікування на регенераційний процес.

Робота виконана на базі ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України", ДУ "«Інститут генетичної та регенеративної медицини НАН України» і кафедри гістології та ембріології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з використанням ряду дослідницьких методів, котрі задовільно об'єктивізують отримані результати. Зокрема, здійснено патогістологічний та морфометричний аналіз структури сідничого нерва нижче його перетину, паретичного литкового м'яза із залученням фарбування гематоксилін-еозином та методом імпрегнації азотнокислим

сріблом. Комплекс біохімічних досліджень включав визначення загального рівня білка у тканині нерва і м'яза, визначення активності каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, діафрази, а також концентрації дієнових кон'югатів, сульфгідрильних й карбонільних груп. Загалом, на наш погляд, спектр залучених автором методів обґрунтовує достовірність отриманих даних, сформульованих положень та висновків дисертації. Водночас, зважаючи на поверхневий характер опису використаних методів статистичного аналізу, відсутність посилань на них під час демонстрації значущості міжгрупової різниці показників, коректність та валідність отриманих даних потребує додаткового уточнення.

Наукова новизна отриманих даних. У дисертаційному дослідженні отримано ряд наукових результатів, що мають, перш за все, суттєве практичне значення. Автором здійснено порівняльний аналіз трьох видів тканинного аутотрансплантаційного втручання на тлі звичайної нейрорафії з огляду на морфологічні кореляти регенераційного процесу та метаболічний стан денервованого м'яза. З огляду на отримані дані автором обрано оптимальний протокол відновного втручання. Попри цей прикладний результат, поглиблено уявлення щодо патофізіології денерваційно-ренерваційного процесу при травмі сідничного нерва в умовах додаткових прорегенераторних впливів. Методологія оцінки метаболічного статусу денервованого м'яза, зокрема стану системи клітинного дихання й перекисного окислення, реактуалізована у контексті вирішення завдань дослідження, може бути використана у роботах подібного класу. Водночас, на наш погляд, заявлений автором у відповідному пункті вступної частини дисертації рівень пріоритетності отриманих результатів є дещо перебільшеним.

Практичне значення отриманих результатів. Не зважаючи на експериментальний характер роботи, серед результатів є значна частка таких, що мають пряме практичне значення. Йдеться про визначення й емпіричне обґрунтування оптимального аутотрансплантаційного способу потенціювання функціональної регенерації травмованого нерва на тлі повного перетину й

нейрорафії (патент України на корисну модель №122507 від 10.01.2018 р.). Запропонований автором метод, за умови клінічної апробації, може стати важливим засобом покращення результатів відновного лікування травми нерва — патології, особливо актуальної в умовах активних військових дій.

Впровадження основних результатів дисертаційної роботи. Із наданих для рецензування матеріалів випливає, що отримані автором результати було у подальшому верифіковано під час окремого клінічного дослідження й уведено у вжиток відділу мікрохірургії та реконструктивної хірургії верхньої кінцівки ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України". Вважаємо також, що запропоновані й засвідчені відповідним патентом на корисну модель результати дисертації вповні прийнятні для введення у практичний обіг профільних науково-дослідних та навчальних установ.

Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих наукових працях. Виходячи з матеріалу, перевіреного й оціненого Спеціалізованою вченою радою, за темою дисертації опубліковано 5 наукових статей, у тому числі у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз. Наведені автором праці загалом відображають висвітлені у дисертації дані; ступінь оприлюднення та апробації основних положень дисертації, зважаючи на наданий автором перелік наукових заходів, задовільний.

Загальна оцінка змісту й структури дисертації. Дисертація Гайовича І.В. у смисловому плані є завершеним, цілісним науковим дослідженням, містить типові складові частини — анотацію, вступ, огляд літератури, 5 емпіричних розділів, підсумки (*"Аналіз та узагальнення результатів досліджень"*), висновки, список використаних джерел та 2 додатки. Об'єм дисертації складає 153 сторінки друкованого тексту. Основна частина містить 37 рисунків і 13 таблиць. Список використаних джерел загалом включає 157 найменувань, є актуальним. **Зауваження.** Пропри констатовану автором¹ наявність 7-ми розділів дисертаційної роботи, незважаючи на чинні вимоги щодо оформлення

¹ "Структура та обсяг роботи", с. 18.

дисертаційних робіт², одна із ключових структурних одиниць основної частини — "Огляд літератури" — автором не позначена як "розділ". Виникає запитання й доцільність вжитої автором фрагментації матеріалу основної частини: огляд літератури — 18 с. (15 % від об'єму основної частини дисертації), розділ 1 — 5 с., розділ 2 — 29 с., розділ 3 — 21 с., розділ 4 — 16 с., розділ 5 — 7 с., підсумки — 7 с.

У **анотації** автор наводить короткий виклад ортиманих даних за звичною схемою, однак уникає лапідарного формулювання новизни і практичної значимості результатів роботи.

У **вступі** автор у загальних рисах констатує дійсний стан проблеми, обґрунтовуючи актуальність дослідження, формулює мету, окреслює об'єкт та предмет дослідження, перераховує завдання, описує наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, подає інформацію про апробацію дисертації. **Зауваження:** розділ густо насичений лексичними, орфографічними, синтаксичними й іншими редакційними недоліками, нековирними фразеологізмами, вжиток яких у науковому тексті сумнівний. Розділ деінде містить непідкріплені посиланнями на першоджерела твердження. На наш погляд, частина розділу "Актуальність та обґрунтування теми" надмірно об'ємна (5 сторінок машинопису), дублює матеріал наступного розділу (огляду літератури), містить інформацію, котра не є визначальною для формулювання мети й завдань дослідження та формування уявлень про актуальність обраної теми³. Натомість, обґрунтування теми дослідження, основні обриси його дизайну і завдань займають лише 5-рядкову частину тексту у кінці зазначеної частини. У якості об'єкта дисертаційного дослідження, на нашу думку, виступає "травма периферичного нерва", а не "ушкоджені нерви та навколишні тканини в зоні пластики дефекту нерва"; вжите автором формулювання доречне лише для позначення об'єкту рутинного патоморфологічного дослідження

² Згідно з чинним законодавством — "Основна частина дисертації має містити: вступ; розділи дисертації; висновки" (наказ МОН України № 40 від 12.01.2017 р.).

³ Йдеться про фрагмент тексту (с. 12), де автор ілюструє твердження про наявність проблем організації надання спеціалізованої допомоги постраждалим з травмою периферичних нервів, частоту професійних помилок, ускладнень тощо.

наданого біологічного матеріалу. Сміслової корекції потребує й означення предмету дослідження. Серед завдань дослідження, які потребують редакційної правки, відсутнє одне з найважливіших: на основі порівняльного аналізу отриманих даних запропонувати оптимальний спосіб відновного лікування травми периферичного нерва в умовах експерименту. Автором не згадано наукових співробітників, сумісно з якими отримано результати біохімічних й патоморфологічних досліджень, що, зважаючи на їхню методологічну складність, підважує обґрунтованість отриманих результатів. Водночас, автор свідчить про наявність співпраці з відповідними науковими установами у контексті виконання дисертаційної роботи, наводить публікації за темою дисертації з широким переліком співавторів.

У розділі⁴ "**Огляд літератури**" автором під кутом завдань власного дослідження здійснено спробу висвітлення стану проблеми травми периферичного нерва, її полідисциплінарний характер, наведено сучасну класифікацію цього виду хірургічної патології, запропоновано власний погляд на патофізіологію і сучасні методи її відновного лікування, зокрема такі, що базуються на досягненнях тканинної нейроінженерії. **Зауваження.** Матеріал розділу подано суцільним блоком, без тематичної фрагментації на дрібніші структурні одиниці (*підрозділи, пункти*), що утруднює його сприйняття. Текстовий матеріал містить орфографічні, пунктуаційні, синтаксичні й стилістичні помилки, непідкріплені посиланнями на першоджерела твердження, нерозкриті у "Переліку умовних позначень" (*ані у тексті*) аббревіатури, а також словосполучення, які у зазначеному Переліку подано у аббревіатурному варіанті.

Розділ 2⁵ ("**Матеріали та методи дослідження**") присвячений опису біоетичних аспектів й дизайну дослідження, складу та призначення експериментальних груп, детальних протоколів патоморфологічних та біохімічних досліджень. **Зауваження.** У розділі відсутня інформація про таксономічний ранг, породу, вік, умови й місце утримання експериментальних

⁴ У автора ця структурна частина дисертації не відмічена як "розділ".

⁵ За номенклатурою автора — розділ 1.

тварин, шлях введення наркотичної речовини та її виробника, алгоритм післяопераційного догляду тварин. Біоетичний аспект дослідження розкритий автором частково, подано посилання на "Керівництво по роботі з лабораторними тваринами", "Конвенцію по захисту хребетних тварин, які використовуються у експериментальних цілях" і "Правила вжитку експериментальних тварин", однак без джерел, ідентифікаційних номерів й дат прийняття документів. Більш того, регламентний перелік у цій сфері на даний час суттєво ширший, містить свіжі міжнародні правові акти. У цьому ж контексті — відсутня інформація щодо післяопераційних ускладнень, критерії включення тварин у досліджувані групи, показник прооперованих, однак невключених у групи тварин. Розділ потребує редакційної правки, корекції вжитих аббревіатур, дрібних методологічних уточнень. Принагідно відмітимо, що чи не найбільш суттєвим недоліком рецензованої роботи загалом є, на наш погляд, відсутність функціональних методів верифікації впливу запропонованих відновних втручань на перебіг травми сідничого нерва. Частково виправдовує таку ситуацію відсутність сучасних прийнятних засобів поведінково-морфологічного тестування експериментальних кролів на предмет рухового дефіциту при монопарезі у ділянці задньої кінцівки, які б відповідали рутинному для експериментальних щурів методу визначення індексу сідничого нерва (*sciatic functional index, SFI*). Розділ не доповнено посиланнями на власні опубліковані праці.

Розділ 3⁶ ("Гістометаболічні закономірності регенерації травматично ушкодженого нерва за умов аутопластики") присвячено опису нейропатоморфологічних особливостей відновного процесу в умовах аутопластики та усіх трьох апробованих варіантів відновних втручань, а також вивченню змін біохімічних показників метаболічної активності у тканині сідничого нерва за вказаних умов. Усі дані отримано на 30-ту добу після травми й відновних втручань. **Зауваження.** Розділ потребує загальної редакційної, синтаксичної, лексикологічної корекції, містить об'ємний фрагмент (с. 45–46, с.

⁶ За номенклатурою автора — розділ 2.

67–68), який за змістом дублює матеріал попереднього розділу, є оглядовим й при цьому не містить посилань на першоджерела. У тексті розділу й підписувальних поясненнях відсутні вказівки терміну спостереження. Назва розділу не відображає об'єму наведеного у ньому матеріалу. Іншим суттєвим редакційним упущенням розділу є відсутність графічного представлення отриманих цифрових даних.

Розділ 4⁷ ("Особливості перебігу післятравматичного періоду тривалоденервованих скелетних м'язів та шляхи оптимізації їх метаболічної підтримки") присвячено опису морфологічних й біохімічних корелятив денерваційно-ренерваційного процесу у м'язі за описаних вище експериментальних умов станом на 30-ту добу дослідження. **Зауваження:** розділ потребує загальної редакційної, орфографічної, синтаксичної й лексикологічної корекції. Як і у попередньому розділі, у тексті й підписувальних поясненнях відсутня вказівка терміну отриманих результатів. Назва розділу дисонує з його змістом, оскільки свідчить про аналіз матеріалу, отриманого у "післятравматичному періоді"⁸, й декларує вивчення шляхів оптимізації перебігу дослідженого патологічного процесу. Редакційним недоліком розділу є відсутність графічного представлення отриманих цифрових даних.

У наступних двох розділах ("Результати дослідження відновних процесів у травматично ушкоджені сідничому нерві та м'язах гомілки у віддаленому періоді" й "Метаболічні зміни травматично ушкоджені нерва та денервованих м'язів після пластики у віддалений період") описано морфологічні (розділ 4⁹) й біохімічні (розділ 5¹⁰) кореляти ренерваційного процесу станом на 90-ту добу дослідження за різних експериментальних умов. **Зауваження:** розділ потребує загальної редакційної, орфографічної, синтаксичної, лексикологічної корекції. На наш погляд, сепарування матеріалу для формування двох вказаних розділів невиправдане ані зі змістових, ані з

⁷ За номенклатурою автора — розділ 3.

⁸ Аналізований автором термін спостереження слід відносити до гострого, за іншими уявленнями — проміжного періоду травми; у назві наступного розділу автор термін спостереження у 90 діб відносить до віддаленого періоду травми нерва.

⁹ За номенклатурою автора.

¹⁰ За номенклатурою автора.

текстометричних міркувань. Як і у попередніх розділах, суттєвим упущенням є відсутність графічного представлення отриманих цифрових даних.

У розділі "**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**" стисло викладено отримані у дисертації емпіричні дані, виокремлено найбільш значимі з них. **Зауваження.** Попри деклароване призначення розділу, у ньому не відображено такі обов'язкові складові гносеологічного процесу, як узагальнення й інтерпретація даних у світлі сучасних патофізіологічних уявлень щодо механізмів нейрорегенераційного процесу; фрагментарні спроби інтерпретації отриманих результатів наявні у попередніх розділах дисертації.

У **висновках** чітко й схематично наведено основні результати роботи. На наш погляд, усі наведені автором висновки слід визнати достатньо обґрунтованими, такими, що відповідають меті роботи та її завданням. Попри це, зі стилістичної точки зору автору, на нашу думку, не вдалось витримати баланс між констатуючою та узагальнюючою складовими формулювань, бажаного для підсумкової частини будь-якого дисертаційного дослідження.

Практичні рекомендації відповідають отриманим у дисертації даним, обґрунтовані, можуть бути реалізовані як у експериментальному, так і у клінічному контексті, однак виключно після проведення відповідного додаткового, клінічного дослідження й отримання державної ліцензії на використання запропонованого методу лікування.

Список використаних джерел оформлено згідно з чинним ДСТУ "8302:2015", включає 157 найменувань, з них 43 — кирилицею; частка джерел, опублікованих протягом останніх 5-ти років перевищує 50 %. **Зауваження:** кириличні джерела наведено після переліку англомовних (що, на наш погляд, не викликано жодними вагомими підставами); серед кириличних джерел відсутні посилання на свіжі праці, дотичні до теми дисертаційного дослідження.

У **двох додатках** автор спробував проілюструвати значущість отриманих результатів отриманим патентом на корисну модель, наведеним переліком публікацій за темою дисертації та наукових заходів, під час яких здійснено апробацію результатів дисертації.

Автореферат у цілому оформлено згідно вимог ДАК МОН України, його зміст відповідає матеріалу дисертації. Хибами автореферату є наявність значної кількості орфографічних, пунктуаційних й стилістичних помилок, відсутність ілюстративного апарату, відсутність переліку тезових публікацій за темою дисертації, наявність у частині "Актуальність теми" тверджень, ілюстрованих цифровими даними, однак не підкріплених посиланнями на першоджерела. Недоліки вступної частини автореферату аналогічні, виявленим у однойменній частині рукопису дисертації.

У цілому, дисертація є фундаментальним змістовним науковим дослідженням, висновки якого не викликають принципових зауважень.

Загальні зауваження.

1. Спосіб укладання тканинного гомогенату у зоні травми нерва — нанесення на поверхню нерва у зоні нейрорафії з виповненням оточуючого простору без створення хірургічних засобів його тривалої експозиції (*штучних кишень, муфт*) — з очевидних причин є малоефективним, оскільки не забезпечує тривале перебування прорегенераційного засобу у вогнищі дії.
2. Іншим недоліком є "тканинний характер" трансплантату, відсутність кількісної і якісної оцінки його клітинного складу, що ускладнює інтерпретацію отриманих даних.
3. У роботі, прикладній за своїм призначенням, відсутня верифікація впливу апробованих методів відновного лікування на клінічний стан паретичної кінцівки, рухову чи чутливу функцію травмованого нерва.
4. Робота потребує наукового редагування, лексичної й синтаксичної правки, узгодження з існуючою вітчизняною морфологічною номенклатурою; отриманий емпіричний матеріал заслуговує наукової інтерпретації на тлі уявлень сучасної патофізіології нейрорегенераційного процесу.
5. Звертаємо увагу, що згідно із Законом України **"Про внесення змін до деяких законодавчих актів України"** № 2249-VIII від 19 грудня 2017 р. термін "інвалід" у офіційних документах і, як наслідок, — у професійній лексиці на даний час не вживається.

Запитання до здобувача.

1. Чим обумовлено вибір виду експериментальних тварин, залучених до даного дослідження?
2. Чим ви пояснюєте позитивні ефекти апробованих у дисертації методів відновного лікування травми периферичного нерва?
2. Якими ви бачите напрямки удосконалення запропонованого методу?

Висновок. Зважаючи на викладене вище, дисертаційна робота Гайовича Ігоря Володимировича "Аутопластика дефектів нервів з застосуванням жирової тканини та пунктату кісткового мозку (експериментальне дослідження)", подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.21 — травматологія та ортопедія, є самостійною завершеною працею, у якій автором на підставі експериментального дослідження представлено теоретичне узагальнення та новий підхід до вирішення актуальної наукової проблеми травматології і ортопедії — удосконалення відновного лікування травми периферичного нерва.

Відповідність дисертації вимогам Порядку присудження наукових ступенів. За актуальністю теми, науковою новизною, практичною значимістю, сучасним рівнем дослідження дисертаційна робота відповідає зазначеній спеціальності 14.01.21 — травматологія та ортопедія, вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння наукових звань України» (затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р. і наказом №40 від 12.01.2017 р. МОН України), профілю Спеціалізованої вченої ради Д 26.606.01, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.21 — травматологія та ортопедія.

Доцент кафедри нейрохірургії
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця, д.мед.н. доцент


В.В. Медведєв
12