

РЕЦЕНЗІЯ

**офіційного рецензента доктора біологічних наук, професора, завідувача
лабораторії біохімії сполучної тканини і клінічних аналізів ДУ «Інститут
травматології та ортопедії НАМН України»**

МАГОМЕДОВА Олександра Магомедовича

**на дисертаційну роботу Підлісецького Андрія Теофіловича на тему:
«Вплив клітинних технологій на некрози м'язів при післятравматичній
ішемії кінцівки (експериментальне дослідження)», представлену до
захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

Актуальність теми дослідження

Актуальність питання регенераторних можливостей ішемізованих тканин, зокрема м'язів серця та головного мозку, а також скелетних м'язів важко переоцінити в умовах воєнного стану в Україні. у цьому аспекті найбільш перспективним та сучасним напрямком є клітинна терапія із застосуванням стовбурових клітин. Ще у 60-тих роках ХХ століття були перші спроби виділити стовбурові клітини з жирової тканини – вони були здійснені J. Rodbell та F. Jones.

Однак стримкий розвиток цього напрямку розпочався тільки у 1998 році, після публікації статті F.H. Gage в журналі «Nature», та одночасно публікації статті групою авторів з Вінконсїського університету, на чолі з Джеймсом Томпсоном - у журналі «Science» було опубліковано дві статті: «Ембріональні стовбурові клітини, що виділені з бластоцистів людини», «Новий потенціал людських ембріональних стовбурових клітин». Починаючи з цих публікацій, настав новий вирішальний етап застосування клітинної терапії у лікуванні багатьох захворювань.

На теперішній час вже відомо, що фактори росту впливають на оптимізацію раневого процесу, шляхом зниження рівня запалення через активацію ангиогенезу. В основі дії стовбурових клітин лежать механізми мобілізації та хоумінга. Мобілізацію можна спостерігати у здатності стовбурових клітин до міграції до ішемізованої ділянки, в той час як

маніфестація хоумінгу полягає у здатності вертатись «додому», тобто у місце первинної дислокації. Прийнято вважати, що у мобілізації визначальна роль належить цитокінам (G-CSF, SCF, IL-3, Flt-3L, TPO). Мобілізація запускається завдяки молекулярним сигналам. У свою чергу, в активації яких вирішальну роль відіграє тканинна гіпоксія, наприклад, для stromal cell derived factor-1 (SDF-1). Існує думка про те, що мобілізація та хоумінг являють собою ланцюг взаємопов'язаних дій, а мобілізація цікава ще й з точки зору підвищення ефективності клітинної терапії, зокрема під дією PRP-терапії.

Починаючи з 2012 року (Gantiello F., Sansone A., 2012) клітинна терапія застосовується при лікуванні ішемічної хвороби серця та ішемічного інсульту головного мозку проте даних її застосування при ішемічній контрактурі немає.

В умовах сьогодення ішемічні ураження скелетних м'язів кінцівок є надпоширеною проблемою, адже вогнепальні пошкодження кінцівок нерідко призводять до ішемічних уражень. При цьому лікування даних пацієнтів є довготривалим та багатоетапним, що робить відновлення нервів неможливим в оптимальні терміни. Використання клітинних технологій має всі шанси покращити якість лікування даних пацієнтів та збільшити відсоток відновлення функції кінцівки після вогнепальних уражень.

Тому дисертаційна робота Підлісецького А. Т., яка присвячена вивченню впливу тромбоцитарної плазми, клітинних аспіратів кісткового мозку та жирової тканини на структурні та біохімічні зміни у скелетних м'язах кінцівки дослідних тварин на тлі моделювання турнікетної ішемії кінцівки є актуальною проблемою сучасної ортопедії і травматології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до основних наукових напрямків НДР ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» «Дослідження механізмів впливу клітинних технологій на ішемічні та денерваційно-реінерваційні процеси у м'язах (експериментально-клінічне дослідження)» № держреєстрації 0122U000306.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій

Представлена Підлісециким А. Т. робота відповідає основним принципам проведення наукового дослідження. Завдання дослідження повністю відповідають меті наукової роботи. Достовірність положень та висновків роботи верифікована результатами експериментального, гістологічного дослідження, електронної мікроскопії та морфометричного дослідження. Комплексне експериментальне дослідження є багатоплановим та масштабним за об'ємом використаного експериментального матеріалу, всебічністю напрямів досліджень, які послідовно розкриті і є складовими загальної проблеми. Робота ґрунтується на принципах доказовості, системного підходу з позицій сучасних знань та положень. Використані сучасні методи дослідження. Висновки дисертаційної роботи є логічно обґрунтованими, базуються на основних положеннях роботи та повністю відповідають завданням дисертаційного дослідження.

Наукова новизна дослідження

Автором отримано наукові данні щодо впливу різних клітинних технологій на процеси регенерації ішемізованих ділянок скелетних м'язів в умовах посттравматичної ішемії кінцівок. Автором оцінено якісні та кількісні характеристики структурних змін м'язової тканини у реактивно-відновлювальному періоді ішемічної контрактури під впливом клітинної терапії морфологічними та ультразвуковим методами досліджень.. Автором вперше в експерименті проведено порівняльний аналіз впливу концентрату тромбоцитарної плазми, аспірату кісткового мозку та стромально-васкулярної фракції жирової тканини на перебіг атрофічних процесів м'язової тканини в умовах посттравматичної ішемії кінцівок.

Особистий внесок здобувача

Дисертація є самостійно виконаним автором дослідженням. Вибір напрямку та розробка програми дослідження здійснювали безпосередньо під

керівництвом та за сприянням наукового керівника. Автором було самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз та узагальнення літературних даних. Сумісно з науковим керівником розроблено тему, мету, завдання дослідження, погоджено його дизайн. Здобувачкою самостійно сформульовані, проаналізовані, статистично опрацьовані та інтерпретовані результати дослідження, написані усі розділи дисертаційної роботи, сформовано висновки. Автором самостійно написані та підготовлені до друку статті й тези у матеріалах конференцій, виконано доповіді про результати дослідження. Права співавторів публікацій не були порушені, конфлікти інтересів відсутні. Матеріали цієї роботи не були використані в інших дисертаціях.

Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені в доповідях на Основні положення та результати роботи були обговорені на: Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Регенеративні технології в травматології та ортопедії», м. Київ, Україна, 28-29 жовтня 2021 року, усна доповідь. П'ята Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування», м. Приморськ, 2-4 вересня, 2021 року, усна доповідь. Міжнародна науково-практична конференція 41ST SICOT ORTHOPAEDIC WORLD CONGRESS (м. Будапешт, Угорщина, 2021 рік), Науково-практична конференція з міжнародною участю «The 23rd EFORT Annual Congress», м. Лісабон, Португалія, 22-24 червня 2022 року, постерна доповідь. Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті члена-кореспондента НАМН України, д. мед. н., професора Ю. Б. Чайковського «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці», м. Київ, 8-9 червня 2023 року, усна доповідь.

Практичне значення отриманих результатів

Хочу зазначити, що практичне значення роботи беззаперечне. Автором досліджено розвиток структурних змін м'язової тканини на моделі післятравматичної ішемії кінцівки у терміни 5, 15 та 30 діб. Було оцінено якісні та кількісні характеристики м'язової тканини у реактивно-відновлювальному періоді ішемічної контрактури під впливом концентрату тромбоцитарної

плазми, аспірату клітин кісткового мозку та стромально-васкулярної фракції жирової тканини.

Оцінка структури змісту і форми дисертаційної роботи

Дисертація викладена українською мовою на 178 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, 7 розділів, висновків. Ілюстрована 68 рисунками і 5 таблицями. Список літератури містить 225 джерел інформації (30 кирилицею та 195 латиницею). Робота складається з наступних розділів: огляд літератури, матеріали та методи дослідження, структурні зміни у некротизованих м'язах при післятравматичній ішемії кінцівки, пошкодження сідничного нерва після ішемічного пошкодження кінцівки, особливості перебігу реактивно-відновлювального періоду ішемічної контрактури та можливість впливу на некротизовані м'язи, метаболічні зміни у некротизованих нервах та м'язах при післятравматичній ішемії кінцівки та вплив клітинної терапії на відновні процеси, аналіз одержаних результатів.

У вступі відповідно вимогам, щодо оформлення дисертаційних робіт викладена інформація, яка цілком відповідає назві й сутності дисертації.

У першому розділі (огляді літератури) представлено сучасні літературні дані, щодо актуальності теми дисертації, історичний аспект розвитку проблеми, на підставі ретельного вивчення та аналізу наукових даних ідентифіковано невирішені аспекти лікування ішемічної контрактури кінцівок, що дозволило переконливо обґрунтувати доцільність проведеного дослідження. В цілому цей розділ демонструє знання автором сучасної вітчизняної та закордонної літератури.

Другий розділ (матеріали та методи) присвячено чіткому формулюванню мети дослідження, опису матеріалів, задіяних в роботі, та методів дослідження. Задачі дослідження відповідають поставленій меті. Методи і методики, які застосовувались є сучасними, відповідають світовому рівню, меті та завданню.

Третій розділ (структурні зміни у некротизованих м'язах при післятравматичній ішемії кінцівки) присвячено науковому підґрунтю до

експериментального вивчення впливу тканинних технологій на розвиток некрозів у м'язах кінцівки при післятравматичній ішемії, ультрасонографічному, макроскопічному дослідженні скелетних м'язів в умовах ішемії, а також результатам та їхньому детальному опису.

Четвертий розділ роботи (пошкодження сідничного нерва після ішемічного пошкодження кінцівки) присвячений дослідженню припущення, що нервово-судинний пучок може бути пошкоджений за умов ішемії кінцівки. В якості контролю для аналізу морфологічних змін сідничного нерва було взято зразки інтактного сідничного нерва неоперованих тварин. У досліджених зразках сідничного нерва групи тварин, яким моделювали травматичну ішемію, на поздовжніх зрізах нервів виявлено деякі структурні зміни нервових волокон у фасцикулах сідничного нерва. Цілісність нерва була непорушеною, фасцикулярна будова була збереженою. Оболонки нерва без значного пошкодження, лише у епіневрії виявлено збільшену щільність окремих фібробластів, що свідчить про клітинні реакції у стромальних елементах нерва, проліферації клітин епіневрію. У фасцикулах нерва виявлено нервові волокна (рис. 4.2 і 4.3), їх щільність не демонструвала суттєвої різниці між термінами експерименту (5, 15 і 30 доба) і щодо контролю, але були виявлені деформовані волокна з різною товщиною мієлінової оболонки. На 30 добу експерименту у сідничному нерві виявлено окремі «вільні» нейролемоцити вздовж нервових волокон. Це можна розглядати як морфологічний прояв реактивних реакцій нейролемоцитів у сідничному нерві. Як відомо, такі вільні нейролемоцити з «активованим» фенотипом з'являються при травматичному пошкодженні нерва, при розвитку первинної та вторинної дегенерації у периферійному нерві.

У п'ятому розділі «Особливості перебігу реактивно-відновлювального періоду ішемічної контрактури та можливість впливу на некротизовані м'язи» було оцінено результати досліджень впливу концентрату тромбоцитарної плазми, концентрату клітин кісткового мозку, аспірату клітин жирової тканини на некротичні зміни скелетних м'язів. Також було проведено морфометричну оцінку скелетних м'язів гомілки на тлі ішемічного пошкодження кінцівки та застосування клітинної терапії.

У шостому розділі «Метаболічні зміни у некротизованих нервах та м'язах при післятравматичній ішемії кінцівки, вплив клітинної терапії на відновні процеси» представлено результати біохімічного дослідження крові на тлі ішемічного ураження скелетних м'язів. Результати біохімічних досліджень показали істотне зростання у м'язовій тканині активності антиоксидантних ензимів супероксиддисмутази (СОД) і каталази (КАТ) на 15 добу експерименту і навпаки, різким падінням рівня активності глутатіонпероксидази (ГП) у всі терміни експерименту. Підвищена активність СОД і КАТ оцінено як наслідок реперфузійного ушкодження.

У сьомому розділі «Аналіз одержаних результатів» викладено аналіз результатів всіх видів проведених досліджень з акцентом на біохімічний компонент.

Висновки роботи повністю дають відповідь на поставлені завдання, мають теоретичне та практичне значення і повністю витікають із проведених досліджень.

Публікації. Матеріали дисертації опубліковано в 9 друкованих працях, з них 5 – статей в журналах, 1 з яких включено до наукометричної бази WOS та 2 статті до наукометричної бази Scopus з індексом Q1.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Побажання та заперечення рецензента дисертантом враховані і дані пояснення.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Підлісецького Андрія Теофіловича на здобуття наукового ступеня доктор філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» за темою «Вплив клітинних технологій на некрози м'язів при післятравматичній ішемії кінцівки (експериментальне дослідження)» виконана в ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМНУ» під керівництвом доктора медичних наук Долгополова Олексія Вікторовича, є закінченою, самостійною роботою, яка містить нове експериментальне рішення актуальної проблеми – діагностики та лікування ішемічних пошкоджень

скелетних м'язів кінцівок.

Таким чином за своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним, практичним значенням, методичним рівнем дисертаційна робота Підлісецького Андрія Теофіловича 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 року № 44 та вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року, а сам здобувач, Підлісецький Андрій Теофілович, за рівнем теоретичних знань, умінь, навичок та компетентностей самостійного дослідника повністю заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

**Завідувач лабораторії біохімії сполучної
тканини і клінічних аналізів**

**ДУ «Інститут травматології та
ортопедії НАМН України»**

доктор біологічних наук, професор

Олександр МАГОМЕДОВ