

ВІДГУК

рецензента, доктора медичних наук, професора кафедри гістології та ембріології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, професора **Грабового О.М.** на дисертаційну роботу Вороді Мілана Вадимовича «Відновне нейрохірургічне лікування тракційної травми сідничного нерва в умовах експерименту», подану до спеціалізованої вченої ради PhD 8762 НМУ імені О.О. Богомольця для захисту наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Актуальність обраної теми. Дисертаційна робота Вороді М.В. присвячена вирішенню надзвичайно актуальної наукової проблеми сучасної нейрохірургії та регенеративної медицини – відновленню функції периферичного нерву після травми. Безпосередньо зараз в Україні це набуло особливого значення у зв'язку з війною російської федерації проти України, що з боку медицини розцінюється як «травматична епідемія». Ураження нервових стовбурів є частим наслідком бойових травм кінцівок, зокрема вибухових та уламкових поранень. Такі ураження супроводжуються вираженими функціональними порушеннями та високим ризиком інвалідизації. Ушкодження периферичних нервів у мирний час також не є рідкістю через дорожньо-транспортні пригоди, спортивні та інші види травм. Незважаючи на регенеративний потенціал периферичної нервової системи та досягнення мікрохірургії, ефективність лікування травм нервів часто залишається обмеженою через низку факторів, включаючи інтраневральний фіброз та недостатнє вивчення патофізіологічних механізмів, у тому числі тракційної травми нерву. У цьому контексті робота Вороді М.В., спрямована на розробку стандартизованої моделі та порівняльну оцінку різних підходів до лікування тракційної травми периферичного нерву в експерименті, є своєчасною та науково обґрунтованою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження Вороді М.В. виконані у відповідності до основних наукових напрямів Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (ДУ «ІНХ НАМНУ») у галузі нейрохірургії, нейротравматології, вивчення регенеративних процесів та експериментальної медицини. Дослідження є частиною наукової тематики кафедри нейрохірургії НМУ імені О.О. Богомольця. Первинні дані отримано та опрацьовано під час виконання двох ініціативно-пошукових науково-дослідних робіт кафедри нейрохірургії НМУ імені О.О. Богомольця (назви та номери держреєстрації НДР зазначені в авторефераті та дисертації). Тема дисертації затверджена Вченою Радою медичного факультету №1 НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 6 від 17.02.2022 р.), а дослідження схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи (протокол №193 від 24.03.2025 р.).

Структура, зміст та форма дисертації. Структура дисертації відповідає сучасним вимогам щодо кваліфікаційних наукових праць на здобуття наукового ступеню доктора філософії. Дисертація містить вступ, у якому обґрунтовано актуальність, сформульовано мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, розділ, присвячений аналітичному огляду літературних джерел за темою дисертації (Розділ 1), розділ, присвячений матеріалам і методам дослідження (Розділ 2), розділ з

висвітленням отриманих результатів (Розділ 3), розділ із обговоренням і узагальненням результатів (Розділ 4), а також загальні висновки. Список використаних літературних джерел (119 найменувань) і додаток. Загальний обсяг дисертації становить 126 сторінок машинописного тексту, робота ілюстрована 47 рисунками та 6 таблицями. Оформлення дисертації відповідає вимогам транспарентності, здійснене в уніфікованому науковому стилі, а представлений матеріал є чітким, структурованим і зрозумілим для сприйняття.

Розділ 1 «Периферичний нерв: анатомія, фізіологія, реакція на ушкодження (огляд літератури)» містить аналіз різних аспектів досліджуваної проблематики, охоплюючи анатомо-фізіологічні особливості периферичного нерву, класифікації ушкоджень, патофізіологічні механізми, особливості тракційної травми, її патогенез та існуючі експериментальні моделі. Недоліком розділу є включення деяких загальноприйнятих даних, що невиправдано збільшує його обсяг. Також можна відзначити, що автор міг би глибше зупинитися на сучасних даних щодо молекулярних механізмів реакції нерву на тракцію, зокрема ролі специфічних сигнальних шляхів у розвитку фіброзу.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» містить опис дослідницького дизайну та використаних автором експериментальних протоколів. Наведено інформацію щодо біоетичних аспектів, характеристик лабораторних тварин (58 білих щурів-самців), формування експериментальних груп. Значну увагу приділено опису розробки та патентування пристрою "NeuroStretch" (Патент України на корисну модель № u2024 05518) та протоколу моделювання ТУСН. Детально описано методики хірургічних утручань (шов, тубаж), оцінки функціонального індексу сідничого нерву (SFI), світлової та електронної мікроскопії, морфометричного аналізу та статистичної обробки даних. З наявної у розділі інформації не цілком зрозуміло, чи проводилася попередня валідація пристрою "NeuroStretch" щодо точності та відтворюваності прикладеної сили розтягнення на біологічних тканинах з різними вихідними характеристиками, що є важливим для стандартизації моделі.

Розділ 3 «Оцінка функціонального стану сідничого нерва після контрольованого тракційного ушкодження» присвячений аналізу результатів власних експериментальних досліджень. Розділ розкриває динаміку відновного процесу у різних експериментальних групах. Зокрема, автор наводить функціональні (SFI) та морфологічні (світлова та електронна мікроскопія, морфометрія) дані, отримані в динаміці спостереження (15, 30, 60 діб). Продемонстровано перевагу природної регенерації (SFI -2.753 на 60 добу) над відстроченим епіневральним швом та тубажем. Важливою частиною розділу є аналіз стадійності морфологічних та ультраструктурних змін. Недоліком є те, що при оцінці репаративних процесів варто було б ширше використати спеціальні нейрогістологічні методи, що відображають регенерацію осьових циліндрів. Також, при описі неможливості розрахунку SFI на ранніх термінах у групах II та III, не повною мірою обговорено альтернативні кількісні підходи до оцінки функціонального дефіциту.

Розділ 4 «Обговорення та висновки» присвячений інтерпретації отриманих результатів, їх критичній оцінці і порівнянню з даними, представленими в сучасній науковій літературі. Автор аналізує ефективність розробленої моделі, обґрунтовує перевагу спонтанної регенерації за певних умов, підкреслює роль інтраневрального фіброзу. Формуються висновки та намічаються перспективи.

Висновки та практичні рекомендації сформульовані здобувачем, є науково обґрунтованими, структурованими і логічно впливають із отриманих ним результатів. Вони відображають основні закономірності, виявлені у процесі аналізу, та співвідносяться із завданнями дослідження.

Перелік використаних джерел оформлено відповідно до чинних нормативів та академічних стандартів, він містить 119 найменувань. Переважна більшість джерел є сучасними публікаціями, що свідчить про належну обізнаність автора з останніми досягненнями у галузі. У додатку представлено перелік публікацій автора за темою дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертації автору вдалося отримати низку наукових результатів, які мають наукову цінність. Зокрема, розроблено та апробовано нову оригінальну стандартизовану експериментальну модель дозованого ТУСН у щурів із застосуванням пристрою "NeuroStretch". Вперше в умовах цієї моделі експериментально доведено, що природна регенерація за умови збереження макроскопічної цілісності нервового стовбура забезпечує суттєво краще функціональне відновлення порівняно з відстроченими дослідженими хірургічними втручаннями (епіневральний шов, тубаж). Детально охарактеризовано стадійність морфологічних та ультраструктурних змін при ТУСН.

Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукового процесу. Для реалізації поставлених у дисертаційному дослідженні завдань автор використав комплекс сучасних наукових методів. Дизайн і методологічні аспекти дослідження є адекватними поставленим завданням, що дало змогу отримати репрезентативні дані, на основі яких автором сформульовано об'єктивні висновки.

Практичне значення і шляхи впровадження результатів. Практична значущість дисертаційної роботи полягає у можливості використання розробленої моделі для подальших досліджень та тестування нових терапевтичних підходів. Виявлена перевага природної регенерації за певних умов може стати основою для перегляду клінічних рекомендацій щодо лікування ТТПН, особливо в умовах обмежених ресурсів або у військово-польовій медицині. Результати можуть бути впроваджені в навчальний процес.

Повнота викладу та оприлюднення наукових результатів, отриманих під час виконання дисертаційного дослідження, є достатньою. Основні аспекти дослідження представлені у 3 статтях у фахових рецензованих наукових виданнях, що індексуються в базі Scopus.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. У дисертації Вороді М.В. вся наукова інформація, що не є доробком автора, подана із коректними посиланнями на першоджерела. Наявна довідка про антиплагіатну перевірку (№ 241/2025). Робота не містить ознак порушень академічної доброчесності.

Запитання до дисертанта:

1. Пристрій "NeuroStretch" є базовим елементом стандартизації моделі. У дисертації описано, що переміщення гачка на один зубець кремальєри створює силу близько 1 Н, а загальна сила при розтягненні нерву становила ~2 Н. Було б доцільно детальніше зупинитися на методиці калібрування пристрою: як забезпечувалася

точність вимірювання сили для кожного зубця? Чи враховувалася можлива варіабельність механічних властивостей тканин (пружність, в'язкість) самого нерву в різних тварин, що могло б впливати на кінцевий ступінь його розтягнення та ушкодження при однаковій прикладеній силі? Також, чи оцінювався вплив швидкості розведення бранш ранорозширювача на характер травми, адже швидкість розтягнення є важливим фактором у патогенезі ТТПН?

2. У роботі продемонстровано, що на 60-ту добу в групі природної регенерації індекс SFI наблизився до норми (-2.753), що свідчить про майже повне функціональне відновлення. Водночас, морфологічні та ультраструктурні дослідження на цей же термін виявляють збереження значних змін: виражений фіброз, формування сполучнотканинного рубця, можливе формування невроми та лише часткове відновлення структури нерву. Як автор пояснює таку значну функціональну компенсацію на тлі неповного морфологічного відновлення? Чи існують дані про те, який відсоток збережених або регенерованих аксонів є достатнім для забезпечення близької до норми функції в експериментальних моделях ураження сідничого нерву? Чи можна припустити, що залишкові морфологічні зміни можуть проявитися функціональним дефіцитом у більш віддаленому періоді або при підвищених навантаженнях на кінцівку?

3. Хірургічні втручання (шов та тубаж) проводилися на 30-ту добу після травми, коли, за даними самої ж роботи, в нерві вже активно відбуваються процеси фіброзного ремоделювання. Це створює апріорі несприятливі умови для хірургічної реконструкції. З огляду на це, наскільки коректним є пряме порівняння ефективності такого відстроченого хірургічного втручання з процесом природної регенерації, який відбувається без додаткової травматизації резекцією та накладанням швів на вже змінені тканини? Чи не було б доцільніше для оцінки потенціалу хірургічних методів розглянути їх застосування в гострому періоді травми, до розвитку вираженого фіброзу, або порівнювати з групою, де ушкоджена ділянка не видалялася, а проводився, наприклад, лише невроліз?

4. Ступінь розтягнення нерву в експерименті (~157%) є досить значним. У клінічній практиці при ТТПН, особливо високоенергетичних, навіть за відсутності повного анатомічного розриву, часто спостерігається значне внутрішньостовбурове ушкодження (IV ступінь за Sunderland), яке без хірургічного втручання (наприклад, невролізу, висічення невроми з пластикою) може не призвести до задовільного відновлення. Як автор бачить критерії для диференційованого підходу та прийняття рішення про консервативне лікування в клініці, враховуючи складність точної доопераційної діагностики ступеня внутрішньостовбурового ураження та протяжності зони травми при ТТПН у людини?

5. Усім тваринам після хірургічних маніпуляцій (включаючи моделювання травми) вводився дексаметазон з метою протизапальної та протинабрякової терапії. Запальна реакція відіграє двоїсту роль у процесах дегенерації та регенерації нерву. Чи аналізувався можливий вплив системного введення дексаметазону на інтенсивність та тривалість запальної фази, процеси очищення від мієлінового детриту та активність Шваннівських клітин, і чи міг цей вплив бути однаковим для всіх експериментальних груп, зокрема для групи природної регенерації та груп з хірургічним втручанням?

Висновок

Дисертаційна робота Вороді Мілана Вадимовича на тему «Відновне нейрохірургічне лікування тракційної травми сідничого нерва в умовах експерименту», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії, є завершеним науковим дослідженням, виконаним дисертантом особисто, з науковою новизною та теоретичною і практичною цінністю. Автор успішно виконав усі завдання дослідження, отримав важливі наукові результати та сформулював обґрунтовані висновки. Зокрема, Вороді М.В. запропоновано оригінальну експериментальну модель та отримано нові дані щодо ефективності різних підходів до відновного лікування ТТПН, а також детально описано морфофункціональні зміни при цьому типі травми. Основні наукові положення дисертації висвітлено у необхідній кількості фахових публікацій.

З точки зору актуальності теми, методологічного рівня, новизни, теоретичного і практичного значення отриманих результатів, дисертація Вороді М.В. повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а також вимогам до оформлення дисертацій. Отже, автор роботи, Вороді Мілан Вадимович, має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Завідувач кафедри гістології та ембріології

Національного медичного університету імені О.О.Богомольця,
доктор медичних наук, професор

Олександр ГРАБОВИЙ