

Відгук
офіційного опонента на дисертаційну роботу
Побеленського Костянтина Олеговича
«Кріодеструкція щитоподібної залози з дифузною гіперплазією на
фоні артеріальної гіпертензії (експериментальне дослідження)»,
подану до захисту на здобуття вченого ступеня доктора філософії за
спеціальністю 222 – Медицина
в спеціалізовану вчену раду ДФ 64.242.006 при Інституті проблем
кріобіології і кріомедицини НАН України

Актуальність обраної теми.

У загальній структурі світової захворюваності ендокринна патологія займає одне з провідних місць. Вузлові утворення щитоподібної залози – це найпоширеніша клінічна знахідка. Особливо гостро проблема стоїть для населення України, оскільки аварія на ЧАЕС спровокувала підвищення кількості випадків вузлових утворень щитоподібної залози. Отже вирішення питань, пов'язаних з розробкою нових методів хірургічного малоінвазивного лікування вузлових утворень щитоподібної залози, є актуальним. Результати сучасних клінічних випробувань свідчать про можливість безпечного проведення керованої кріодеструкції щитоподібної залози у заданому обсязі як при злоякісній, так і доброякісній патології. Однак залишається ряд питань щодо вдосконалення оперативних втручань з використанням кріоабляції, включаючи вибір режимів кріовливу, обсягу операції, пери - та післяопераційного ведення пацієнтів із супутніми ускладненнями, зокрема з артеріальною гіпертензією. Все це потребує проведення спеціальних досліджень, спочатку у модельних експериментальних системах на тваринах, потім – клінічних випробувань. Представлена дисертаційна робота є актуальною, оскільки вона вирішує важливе наукове завдання, спрямоване на дослідження впливу артеріальної гіпертензії на результат кріоабляції щитоподібної залози, а також на оптимізацію режимів кріодеструкції залози шляхом застосування підходів для посилення розвитку процесів рекристалізації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Подана до захисту дисертаційна робота виконана в рамках відомчих науково-дослідних робіт відділу кріоендокринології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України «Властивості кріоконсервованих первинних культур клітин ендокринних залоз неонатальних тварин *in vitro* та *in vivo* при трансплантації» (шифр – 2.2.6.104, № державної реєстрації – 0116U003494, 2016-2020, науковий керівник НДР д.б.н., проф. Бондаренко Т.П.); «Морфофункціональні характеристики, кріоконсервування та терапевтичний потенціал 2D- і 3D-культур клітин, отриманих з похідних нервового гребеня» (шифр – 2.2.6.134, № державної реєстрації – 0121U100, 2021-2025, науковий керівник НДР д.б.н., проф. Бондаренко Т.П.), де автор самостійно виконував окремі розділи.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Достовірності наукових положень, результатів і висновків дисертації визначається ретельно продуманою логікою досліджень, використанням широкого спектру сучасних методів дослідження (кріоабляції, експериментальної хірургії, контактної термометрії, ІФА, імуногістохімії, гістологічного та морфометричного аналізу, світлової мікроскопії), значним обсягом експериментальної роботи та статистичною обробкою результатів із застосуванням методів статистичного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів.

Новизна отриманих результатів полягає у тому, що автором *уперше встановлено*, що стан артеріальної гіпертензії не впливає на результат кріодеструкції щитоподібної залози у модельній системі на інтактних тваринах. Однак після маніфестації патологічних змін, характерних для ПТУ-індукованих гіперпластичних процесів, спостерігається підвищення стійкості тканини щитоподібної залози гіпертензивних тварин до кріодеструкції. *Уперше визначено* вплив відмінностей у теплофізичних

характеристиках патологічно зміненої під дією тиреостатика ПТУ тканини щитоподібної залози на параметри її кріоабляції, а також профіль гістологічних змін щитоподібної залози з дифузною гіперплазією, який спостерігається після кріоабляції за різних режимів кріовпливу. Визначено, що за умов ПТУ-індукованої дифузної гіперплазії тканина щитоподібної залози щурів лінії SHR є більш стійкою до кріовпливу у використаних режимах порівняно з щурами Вістар. *Уперше порівняно* гістологічні ознаки регенеративних процесів у тканині щитоподібної залози після резекції та кріоабляції, на основі чого доведено, що процеси неофолікулогенезу протікають менш активно після кріоабляції, ніж після резекції. *Уперше встановлено*, що ефективність кріодеструкції може бути підвищена за рахунок використання контактного нагрівання тканини у циклі «заморожування-нагрівання».

Практичне значення отриманих результатів.

В результаті розв'язання поставлених в роботі завдань автором були отримані нові дані, які можуть бути використані в науковій та медичній практиці як теоретичне підґрунтя для розробки та оптимізації режимів кріоабляції патологічно зміненої тканини щитоподібної залози.

Одержані під час виконання роботи результати є цінними для визначення оптимального режиму клінічної кріоабляції тканини щитоподібної залози з дифузною гіперплазією на фоні артеріальної гіпертензії. Відтворений у роботі підхід до посилення розвитку процесів рекристалізації за рахунок контактної нагрівання тканини у циклі «заморожування-нагрівання» може бути застосований для розробки нових технологій кріоабляції та впровадження їх у клінічну практику. Експериментальні результати щодо оцінки швидкості процесів репаративної регенерації тиреоїдного залишку можуть бути використані для розроблення підходів до створення та стандартизації клінічних протоколів лікування пацієнтів з патологією щитоподібної залози методом кріоабляції. Висновки та основні положення дисертаційної роботи мають

практичне значення у освітньому процесі для використання у курсах лекцій і практичних занять студентів та аспірантів вищих навчальних закладів медичного та біологічного профілю.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати наукових досліджень Побеленського К.О. обговорювались та доповідались на 10 вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференціях.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Всі матеріали дисертаційної роботи Побеленського К.О. викладені у 16 роботах, з яких 5 статей опубліковано в спеціалізованих виданнях України (2 входить до міжнародної наукометричної бази Scopus), 1 стаття у іноземному виданні країни ЄС/ОЕСР, 10 тез у матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів (з них 2 у міжнародних).

Оцінка змісту дисертації

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота побудована за класичним планом та містить всі необхідні розділи: анотацію українською та англійською мовами, зміст, перелік умовних позначень, вступ, чотири розділи огляду літератури, матеріали та методи, п'ять розділів результатів власних досліджень, узагальнення та обговорення результатів, висновки, перелік використаних джерел, додатки. Дисертаційну роботу викладено на 166 сторінках, проілюстровано 22 рисунками, 14 мікрофотографіями та 11 таблицями. Список використаних джерел включає 230 найменувань, розміщених на 29 сторінках.

Розділ **Вступ** містить актуальність проблеми, мету та завдання роботи, об'єкт і предмет дослідження, наукову новизну та практичне значення одержаних результатів. У розділі також надано інформацію щодо особистого внеску здобувача, апробації результатів та об'єму дисертації.

Зауважень до розділу немає.

Розділ **Огляд літератури** складається з 4 підрозділів, в яких автор проаналізував сучасні підходи до лікування дифузної гіперплазії щитоподібної залози у клінічній практиці, виклав основні принципи кріохірургії, описав досвід використання кріохірургії у клінічній практиці та охарактеризував патології щитоподібної залози, що супроводжуються артеріальною гіпертензією.

Зауважень до розділу немає.

Розділ **«Матеріал та методи дослідження»** містить 18 підрозділів, в яких детально описано використані лінії експериментальних тварин, реактиви для отримання модельної патології щитоподібної залози, методи дослідження. Адекватність та широкий спектр застосованих методів дозволили авторів досягти встановленої мети й виконати поставлені завдання, отримати чіткі й достовірні результати, зробити належні висновки.

Зауважень до розділу немає.

У першому розділі власних досліджень автор вивчав вплив пропілтіоурацилу на щитоподібну залозу, печінку, нирки, серце та селезінку щурів лінії SHR та Вістар. Оскільки досі не відбувалося моделювання дифузної гіперплазії щитоподібної залози на щурах лінії SHR, на першому етапі роботи автор вважав необхідним вивчити специфічний та системний вплив індуктора пропілтіоурацилу (ПТУ) на цих тварин для оцінки адекватності обраної моделі. В результаті виконання роботи експериментально було підтверджено адекватність обраної моделі дифузної гіперплазії та встановлені темпи розвитку гістопатологічних змін у тканині залози спонтанно-гіпертензивних тварин за умов введення ПТУ.

Наступний розділ **«Визначення режиму кріодеструкції щитоподібної залози з пропілтіоурацил-індукованою дифузною гіперплазією»** присвячено встановленню параметрів кріодеструкції тканини щитоподібної залози з дифузною гіперплазією. У результаті порівняльного

вивчення температурних змін у зонах проморожування та охолодження були встановлені відмінності між термограмами інтактної та патологічно зміненої під дією ПТУ тканини щитоподібної залози. Вони характеризувалися збільшенням довжини ділянки на кривій охолодження, яка обумовлена взаємною компенсацією холодового впливу кріоаплікатора на тканину та питомої теплоти кристалоутворення, що виділяється в процесі заморожування. Це дозволило авторові зробити висновок, що для обраного типу кріоаплікатора та його конфігурації підвищення ступеню деструкції тканини щитоподібної залози з дифузною гіперплазією у зоні охолодження можливе за рахунок збільшення експозиції кріоаплікатора в середньому у два рази.

Встановлено, що режим, який включає експозицію кріоаплікатора впродовж 120 с та дворазовий кріовплив, призводить до руйнування тканини щитоподібної залози з дифузною гіперплазією у гіпертензивних щурів на глибину $1156,5 \pm 185,7$ мкм, у ширину на $812,5 \pm 189$ мкм. При цьому зазначений інтервал часу експозиції кріоаплікатора дозволяє досягти цільові значення температури (-20°C та нижче) в зоні проморожування, тоді як у прилеглих зонах не спостерігається температурного впливу, здатного привести до незворотного пошкодження життєво-важливих структур (трахеї).

Виходячи з передумови про те, що гістопатологічні зміни судинного русла за умов артеріальної гіпертензії впливають на теплопровідність та теплоємність тканини, а значить – й на результат її кріодеструкції, автор вважав необхідним оцінити вплив гіпертензивного стану на результат кріодеструкції тканини щитоподібної залози. Саме цьому й присвячено наступний розділ роботи. В результаті було визначено, що кріовплив у обраному режимі не приводив до значущих змін показника деструкції тканини, визначеної за площею фіброзу на 21 добу, у гіпер- та нормотензивних тварин інтактних груп. Однак статистично значуще зменшення деструкції тканини спостерігалось у зразках з ПТУ-

індукованою гіперплазією ЩЗ у щурів обох груп. При цьому, у гіпертензивних щурів показник деструкції тканини був меншим в порівнянні з нормотензивними. Цей факт автор пояснює тим, що ЩЗ спонтанно-гіпертензивних щурів є більш чутливою до дії ПТУ та у більшій мірі набуває патологічних змін.

У розділі «Порівняльне вивчення результатів резекції та кріодеструкції щитоподібної залози у щурів лінії SHR» була проведена оцінка активності процесів репаративної регенерації щитоподібної залози з ПТУ-індукованою дифузною гіперплазією у порівняльному аспекті після кріодеструкції та резекції. Автор встановив, що як після резекції, так і після кріодеструкції, в тиреоїдному залишку спостерігаються процеси репаративної регенерації. Після кріодеструкції вони протікають менш активно, ніж після резекції. Про це свідчили статистично значуще збільшення у 1,4 рази кількості С-клітин, підвищення у 1,5 рази кількості інтерфолікулярних острівців та Ki-67-позитивних клітин після резекції у порівнянні з кріодеструкцією.

У розділі «Вплив контактного нагрівання у циклі «заморожування-нагрівання» на результат кріодеструкції тканини щитоподібної залози» автором описано серію експериментів, які мали за мету підвищити ступінь деструкції тканини за рахунок модулювання температури на етапі нагрівання. Було встановлено, що за умов використаного режиму заморожування-нагрівання тканини щитоподібної залози з дифузною гіперплазією (швидкість охолодження в середньому $37,4 \pm 9,3$ град/хв, витримка тканини у температурному інтервалі $-50 \dots -20^\circ\text{C}$) та за використаного типу та конфігурації кріоаплікатора ефективність кріодеструкції може бути підвищена за рахунок використання контактного нагрівання (початкова температура теплоаплікатора у температурному інтервалі $40-60^\circ\text{C}$, площа теплоаплікатора більша за площу зони проморожування). При цьому контактне нагрівання призводить до

підвищення у 2,5-3 рази площі зони фіброзу у тканині щитоподібної залози в порівнянні зі звичайним конвективним способом нагрівання.

У Розділі **Узагальнення та обговорення результатів** автором стисло та у логічній послідовності наведено отримані дані, при цьому власні спостереження обговорено та порівняно із сучасними досягненнями інших авторів.

Зауважень до розділу немає.

Сім **Висновків** відповідають поставленим завданням та відображають основний зміст дисертації.

Зауважень немає.

Зауваження та запитання щодо змісту дисертації.

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає. Однак при ознайомленні з роботою виникли наступні *дискусійні запитання*:

1. *Який, на Вашу думку, механізм репаративної регенерації щитоподібної залози при застосуванні локальної кріодеструкції?*
2. *Яка, за Вашими даними, максимальна глибина кріонекрозу та паранекрозу тканини щитоподібної залози при дотриманні режимів заморозування-відтаювання, що були опрацьовані? Чи існує небезпека кріоушкодження нервів, що безпосередньо прилягають до щитоподібної залози?*
3. *Чому застосування локальної кріодеструкції мало вплив тільки на рівень тиреотропного гормону гіпофізу експериментальних тварин, тоді як рівень вільних форм тироксину та трийодотироніну вірогідно не змінився за весь термін спостереження?*
4. *Які переваги мав пасивний кріоаплікатор перед кріоаплікаторами/кріодеструкторами з постійною або програмуємою температурою охолодження?*
5. *Для яких захворювань щитоподібної залози людини Ви вважаєте перспективним застосування локальної дозованої кріоабляції?*

ВИСНОВОК

Вважаю, що дисертаційна робота Побеленського Костянтина Олеговича «Кріодеструкція щитоподібної залози з дифузною гіперплазією на фоні артеріальної гіпертензії (експериментальне дослідження)», є завершеною працею, яка в сукупності вирішує важливе наукове завдання, спрямованого на встановлення впливу стану артеріальної гіпертензії на результат кріодеструкції нормальної та патологічно зміненої тканини щитоподібної залози; визначення режиму кріодеструкції щитоподібної залози з дифузною гіперплазією та оптимізацію його шляхом застосування підходів для посилення розвитку процесів рекристалізації на етапі нагрівання; вивчення швидкості репаративних процесів у тиреоїдному залишку після кріодеструкції.

За актуальністю теми, методичним рівнем проведених досліджень, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота Побеленського К.О. відповідає вимогам п. 10 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктор філософії», затвердженого постановою КМУ № 167 від 06.03.2019 р. (зі змінами) та напрямку наукового дослідження освітньо-наукової програми Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України за спеціальністю 222 – Медицина, а також Вимогам до оформлення дисертації (наказ № 40 від 12.01.2017 р.), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент

завідувач відділення хірургічної
ендокринології та гінекології
Державної установи «Інститут проблем
ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського
Національної академії медичних наук України»,
доктор медичних наук, ст. д. н.

ПІДПИС ЗАВІРЯЮ:

С.М. Хазієв (посада) *В.В. Хазієв* (підпис)

« 21 » 10 20 21 р.

«ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»
№ 02012131

Хазієв В.В.