

## АНОТАЦІЯ

**Невмержицька Наталія Миколаївна.** Особливості регенерації периферичного нерву за умов стимуляції пулу мезенхімальних стовбурових клітин та модуляції шляху їх розвитку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, МОЗ України, 2024.

Ушкодження магістральних нервових стовбурів є однією з провідних причин інвалідизації людей працездатного віку (Huckhagel et al., 2018; Palispis & Gupta, 2017), що зустрічається у більше мільйона людей щорічно (Li, C. et al., 2021; Qian, Y. et al., 2021; Цимбалюк 2022). В перерахунку на 100 000 частота вказаної патології складає 13-20 випадків та захворюваність має тенденцію до збільшення (Das, K. K. et al., 2019). Не дивлячись на значний прогрес в лікуванні вказаної патології, типовими наслідками травм периферичних нервів є моторні та сенсорні розлади, хронічний больовий синдром (Modrak, M. et al., 2020; Li, C. et al., 2021), які, загалом, стають причиною інвалідності та стійкої втрати працездатності молодого населення та приводять до значних прямих та супутніх фінансових витрат.

Узагальнені уявлення про регенерацію нервів, що склалися на цей час, можна представити наступним чином. Регенераційна неврома утворюється на місці ушкодження периферичного нерву в результаті активації резидентних клітин його тканин, а також міграції з крові лейкоцитів та мезенхімальних стовбурових клітин. Отже, клітини, що приймають участь у формуванні регенерату можна поділити на гематогенні клітини запальної інфільтрації, мезенхімальні (резидентні та нерезидентні клітини попередники, фібробласти) та нейральні (нейролемоцити). Безпосередньо у новоутворенні зруйнованої ділянки нерву будуть приймати участь

мезенхімальні і нейральні клітини, що буде створювати умови для оптимальної невротизації периферичного відрізка нерву. Мезенхімальний компонент невроми (молода регенеруюча сполучна тканина з кровоносними судинами) виповнює тканинний дефект, що утворився після травми, і стає субстратом, по якому мають можливість мігрувати репаративні нейролемоцити (Suzuki, T. et al., 2023). Причому, нейролемоцити формують шляхи для проростання осьових циліндрів (Min, Q. et al., 2021). На більш пізніх етапах формування сполучнотканинних волокон у невромі, особливо у випадках надмірного, або затримки міграції нейролемоцитів, ці фактори стають негативним по відношенню до проростання осьових циліндрів і відновлення функції пошкодженого нерву. Тобто, кооперативні взаємовідносини мезенхімальних і нейральних елементів на початку регенерації нерву з часом набувають ознак конкурентних, та, при дисбалансі, можуть погіршити її результати.

В сучасній медицині для відновлення різноманітних ушкоджень нервової системи широке застосування та визнання отримали стовбурові клітини, що забезпечило покращення лікування багатьох малокурабельних патологій (Atala et al., 2018; Matsuda et al., 2018; Sullivan et al., 2016). Позитивний ефект стовбурових клітин на відновлювальні процеси реалізується за рахунок декількох механізмів: це диференціювання стовбурових клітин у органоспецифічні клітини ураженого органу (Ching et al., 2018; Zheng et al., 2018; Weston et al., 2018), продукція біологічно активних речовин (Cunningham et al., 2018; Millán-Rivero et al., 2018), імуносупресія та пригнічення запалення (Antonios et al., 2018; McGrath et al., 2018).

Основною засадою способів посилення компенсаторно-відновлювальних реакцій у органах нервової системи є збільшення в осередках ушкодження кількості стовбурових клітин. Останнє найчастіше досягається імплантацією культури стовбурових клітин у місце травми (Bucan et al., 2019; Kokaia et al., 2018; Passipieri et al., 2019; Xu et al., 2018)

або введенням суспензії клітин у кров з наступною їх міграцією і накопиченням у осередку ушкодження (Bedini et al., 2018; Bingham et al., 2019; Kokaia et al., 2018).

Альтернативним способом збільшення пулу стовбурових клітин є їх активація, що, перш за все, найбільш ефективно по відношенню до мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку (Buizer et al., 2018; Pietrovito et al., 2018; Menzie-Sudaram et al., 2018). Але за таких умов органоспецифічний характер відновлення порівняно слабковиражений, оскільки стовбурові клітини швидко диференціюються у напрямку фібробластоподібних клітин та формується сполучнотканинний або гліальний рубець. Виходом з цієї ситуації може бути медикаментозна затримка диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин, які мігрують у область травми, глюкокортикоїдом дексаметазоном, що приведе до відносного зростання їх кількості у осередку ушкодження. Відповідно, за цих умов, можна очікувати збільшення продукції факторів росту та імуносупресивних ефектів стовбурових клітин, в результаті чого збільшиться рівень органоспецифічності відновлювальних процесів та покращиться відновлення втрачених функцій.

Після травми периферичний нерв важко відновлюється через дегенерацію рухових нейронів, відсутність середовища виживання для шваннівських клітин та порівняно невисоку здатність нерву до регенерації (Sun, H. et al., 2012). Ендогенні нейротрофічні фактори, як відомо, також відіграють визначну роль у підтримці регенерації аксонів під час відновлення периферичних нервів (Sun, H. et al., 2012). Імунна активація та вивільнення імунних медіаторів у периферичній нервовій системі після травми мають важливий вплив на дегенерацію та регенерацію нервів. Імунні клітини, включаючи тканинні базофіли, макрофаги та лімфоцити, знаходяться в периферичних нервах та/або рекрутуються в місця їх ушкодження (Feng, X. et al., 2015). Вторинна альтерація після травми периферичних нервів, зумовлена надмірною імунною відповіддю, посилює

Валерівську дегенерацію, що, перешкоджає регенерації периферичних нервів (Feng, X. et al., 2015). Таким чином, вплив на регуляторні компоненти, що залучені у запальну реакцію при пошкодженні периферичних нервів та стимулювання їх відновлення за допомогою екзогенних факторів росту (Li, R. et al., 2020), може мати великі перспективи у розробці ефективних стратегій лікування вказаної патології (Feng, X. et al., 2015).

Екзогенні фактори росту активують мішені різних сигнальних каскадів за допомогою зв'язування з відповідними рецепторами, надаючи їм множинні ефекти на нейровідновлення та регенерацію тканин (Li, R. et al., 2020). Ці позитивні ефекти в основному виявляються за рахунок посилення внутрішньої трансдукційної здатності, регуляції взаємодії з молекулярними та механічними сигнальними каскадами після ретроградного поглинання, опосередкованого рецепторами (Gordon, T. et al., 2017; Li, R. et al., 2020). Члени сімейства факторів росту, включаючи фактор росту нервів (NGF) та фактори росту фібробластів (FGF), секретуються у тому числі шваннівськими клітинами або нейронами у фізіологічних умовах (Li, R. et al., 2020; Aschauer-Wallner, S. et al., 2021). Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор серед них заслуговує особливої уваги, оскільки активує і мобілізує мезенхімальні стовбурові клітини, підвищуючи вміст поліпотентних стовбурових клітин у крові в декілька разів (Aschauer-Wallner, S. et al., 2021). Застосування цього фактору при пошкодженні периферичних нервів призводить до низки позитивних ефектів щодо їх відновлення (Li, R. et al., 2020).

Впливу кортикостероїдів на регенерацію периферичних нервів присвячена велика кількість досліджень. Однак їх висновки були неоднозначними (Charoenlux, P. et al., 2023; Choi, S.Y. et al., 2022). Повідомлялося, що глюкокортикоїди покращують регенерацію за рахунок пригнічення синтезу NF- $\kappa$ B та зниження експресії TNF- $\alpha$  і транскапілярної проникності (Gao, W. et al., 2017; Lee, J.I. et al., 2020; Shishido, H. et al., 2012).

Більше того, попередні дослідження показали, що шваннівські клітини периферичних нервів експресують рецептори до глюкокортикоїдів і, що останні посилюють проліферацію шваннівських клітин, утворення мієліну та експресію гена нульового білка мієліну (P0) (Lee, J.I. et al., 2020; Morisaki, S. et al., 2010; Neuberger, T.J. et al., 1994), зменшують набряк нервів та периневральне запалення, захищають клітини від перекисного окислення, запобігають загибелі рухових нейронів, знижують швидкість антероградної дегенерації та прискорюють відновлення нервів (Charoenlux, P. et al., 2023), у тому числі функціональне (Gao, W. et al., 2017; Lee, J.I. et al., 2020), зменшують показники фіброзу (Uzun, T. et al., 2019).

**Мета дослідження.** Підвищити ступінь відновлення структур периферичного нерву шляхом стимуляції пулу ендогенних мезенхімальних стовбурових клітин та модифікації їх розвитку за умов дії гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору та дексаметазону.

**Наукова новизна.** Вперше показано, що дексаметазон чи гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор застосовані на ранніх етапах формування регенераційної невроми, незначно впливають на кінцевий стан сполучнотканинного компоненту невроми та дещо збільшують представництво в ній нейролемоцитів. Вперше показано, що сумісне застосування дексаметазону і гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору призводить не просто до потенціювання ефектів щодо зростання у невромі кількості нейролемоцитів, а й до затримки її інволюції. Останнє призводить до помітного зсуву тканинного складу регенераційної невроми у бік нейрального компоненту.

Вперше показано, що дексаметазон на початковому етапі формування регенераційної невроми (1-7 доби) призводив до зменшення в ній запальної інфільтрації та накопичення мезенхімальних віментин<sup>+</sup>-клітин, виразно прискорював накопичення нейральных *GFAP*<sup>+</sup>-репараційних нейролемоцитів та пригнічував експресію *CD73*. Дія гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору (1-3 доби) призводила до незначного

зменшення запальної інфільтрації у регенераційній невромі, збільшення кількості кровоносних судин, що проникають до неї. За цих умов виразно зростала швидкість та кількість накопичення віментин+-клітин та експресія *CD73*, а також швидкість накопичення *GFAP*+-клітин. Відхилення експресії віментину, *GFAP* та *CD73* у невромі під дією вищезазначених речовин поступово зменшувалися, і через 8 тижнів дослідження принципово не відрізнялися від контрольних. При сумісній дії дексаметазон та гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор потенціювали ефекти один одного і, крім того, призводили до тривалого збереження високої експресії *CD73*. За цих умов спостерігалось найбільш виразне наближення будови новоутвореної ділянки нерву до будови інтактного нервового стовбура.

Вперше показано, що дексаметазон та гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор змінюють представництво мезенхімальних клітинних патернів та невротизацію регенераційної невроми.

Дексаметазон і гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор, незважаючи на різні механізми дії, призводять до зростання вмісту нейроремієнтів у регенераційній невромі. Гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор призводить до збільшення у складі регенераційної невроми кількості мезенхімальних клітин, які експресують маркери, що є прямими (*CD90/Thy1*) і додатковими (*CD44*, *CD146* та *CD133*) критеріями стовбуровості. При невеликому діастазі між кінцями перетнутого нерву помірне зменшення або збільшення кількості клітин мезенхімально ряду не впливає на невротизацію невроми. Дексаметазон затримує диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин, які мігрували в невромі, що призводить до їх персистенції. Гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор сприяє накопиченню мезенхімальних стовбурових клітин у регенераційній невромі. Дія дексаметазону або гранулоцитарного колоніестимулюючого фактору результується у підвищенні функціональної активності клітин мезенхімального ряду та нейроремієнтів у складі регенераційної невроми. Дексаметазон і

гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор потенціюють ефекти один одного, що веде до значного зростання об'єму невротизації регенераційної невроми.

Вперше показано, що обсяг невротизації регенераційної невроми безпосередньо залежить від питомої кількості шваннівських клітин та їх активності в її складі.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Результати досліджень розширили уявлення про участь ендогенних стромальних/стовбурових клітин у компенсаторно-відновлювальних процесах після ушкодження магістральних нервів. Це дасть можливість розробити нові способи лікування травматичних уражень периферичних нервів у людини, терапевтичні можливості яких на сьогодні є обмеженими. Результати проведеної наукової роботи можуть бути використані при розробці навчальних програм, методичних матеріалів для практичних занять, семінарів і лекцій у закладах вищої освіти медичного профілю.

Отримані данні демонструють можливість використання способів стимуляції ендогенних мезенхімальних стромальних/стовбурових клітин у поєднанні з модуляцією їх потенцій у відновлювальних процесах. Такий підхід у регенераторній медицині є технічно простішим та дешевшим у порівнянні з нарощуванням біомаси стовбурових клітин *in vitro* і має перспективи зайняти самостійну нішу серед способів лікування.

Споживачами науково-технічної продукції є науково-дослідні інститути, науково-дослідні лабораторії, клініки нейрохірургії та неврології.

**Ключові слова:** нервова система, периферичний нерв, пошкодження, регенерація, регенерація нерву, експресія, нервова тканина, сполучна тканина, стовбурові клітини, мезенхімальні клітини, шваннівські клітини, фактори росту, кортикостероїди, імуногістохімія.

## ANNOTATION

Nevmerzhytska N.M. Features of peripheral nerve regeneration during the stimulation of the mesenchymal stem cell pool and modulation of their developmental pathway. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree PhD (Doctor of Philosophy) in the field of knowledge 22 "Health Care", specialty 222 "Medicine". - Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2024.

The peripheral nerve injury is one of the leading causes of disability in working-age individuals (Huckhagel et al., 2018; Palispis & Gupta, 2017), affecting more than a million people annually (Li, C. et al., 2021; Qian, Y. et al., 2021; Tsymbaliuk, 2022). When recalculated per 100,000, the frequency of this pathology is reported to be 13-20 cases, and the incidence tends to increase (Das, K. K. et al., 2019). Despite significant progress in treating this pathology, typical consequences of peripheral nerve injuries include motor and sensory disorders, chronic pain syndrome (Modrak, M. et al., 2020; Li, C. et al., 2021), which generally lead to disability and persistent loss of productivity in the young people, resulting in substantial direct and indirect financial costs.

A summary of current concepts regarding nerve regeneration can be presented as follows. Regenerative neuroma forms at the site of peripheral nerve damage as a result of the activation of resident tissue cells and the migration of leukocytes and mesenchymal stem cells from the blood. Thus, cells participating in the formation of the regenerates can be divided into hematogenous cells of inflammatory infiltration, mesenchymal (resident and non-resident precursor cells, fibroblasts), and neural (neurolemocytes). Directly in the newly formed area of the nerve, mesenchymal and neural cells will participate, creating conditions for optimal peripheral nerve neurotization. The mesenchymal component of the neuroma (young regenerating connective tissue with blood vessels) initially fills the tissue defect caused by trauma and becomes a substrate for the migration of



reparative neurolemocytes (Suzuki, T. et al., 2023). Neurolemocytes, in turn, create pathways for the axonal growth (Min, Q. et al., 2021). In the later stages of connective tissue fiber formation in the neuroma, especially in cases of excessive or delayed migration of neurolemocytes, these factors become negative for the axonal growth and the restoration of the damaged nerve's function. In other words, the cooperative interactions between mesenchymal and neural elements at the beginning of nerve regeneration eventually acquire characteristics of competition, and an imbalance in these interactions may worsen the outcomes.

In modern medicine, stem cells have gained widespread application and recognition for the restoration of various damages to the nervous system, leading to improvements in the treatment of many challenging pathologies (Atala et al., 2018; Matsuda et al., 2018; Sullivan et al., 2016). The positive effect of stem cells on regenerative processes is realized through several mechanisms: differentiation of stem cells into organ-specific cells of the affected organ (Ching et al., 2018; Zheng et al., 2018; Weston et al., 2018), production of biologically active substances (Cunningham et al., 2018; Millán-Rivero et al., 2018), immunosuppression, and inflammation inhibition (Antonios et al., 2018; McGrath et al., 2018).

The fundamental principle of enhancing compensatory-regenerative reactions in the nervous system involves increasing the number of stem cells at the injury sites. This is most commonly achieved by implanting a culture of stem cells into the site of injury (Bucan et al., 2019; Kokaia et al., 2018; Passipieri et al., 2019; Xu et al., 2018) or by injecting a cell suspension into the blood, followed by their migration and accumulation at the site of injury (Bedini et al., 2018; Bingham et al., 2019; Kokaia et al., 2018).

An alternative method for increasing the pool of stem cells involves their activation, primarily most effectively seen in mesenchymal stem cells from the bone marrow (Buizer et al., 2018; Pietrovito et al., 2018; Menzie-Sudaram et al., 2018). However, under such conditions, the organ-specific nature of recovery is relatively weakly expressed, as stem cells quickly differentiate into fibroblast-like

cells, forming connective tissue or glial scars. A solution to this situation could be the pharmacological delay of the differentiation of migrating mesenchymal stem cells into the trauma area using the glucocorticoid dexamethasone, leading to a relative increase in their quantity at the site of injury. Consequently, under these conditions, an increase in the production of growth factors and immunosuppressive effects of stem cells can be expected, resulting in an elevated level of organ-specificity in regenerative processes and improved restoration of lost functions.

After peripheral nerve injury, regeneration is challenging due to the degeneration of motor neurons, the absence of a survival environment for Schwann cells, and the relatively low regenerative capacity of the nerve itself (Sun, H. et al., 2012). Endogenous neurotrophic factors also play a significant role in supporting axonal regeneration during peripheral nerve recovery (Sun, H. et al., 2012). Immune activation and the release of immune mediators in the peripheral nervous system after injury have a crucial impact on nerve degeneration and regeneration. Immune cells, including tissue basophils, macrophages, and lymphocytes, are present in peripheral nerves and/or recruited to sites of injury (Feng, X. et al., 2015). Secondary alterations following peripheral nerve injury, caused by an excessive immune response, exacerbate Wallerian degeneration, hindering peripheral nerve regeneration (Feng, X. et al., 2015). Thus, influencing regulatory components involved in the inflammatory response to peripheral nerve damage and promoting their recovery through exogenous growth factors (Li, R. et al., 2020) may have significant potential in developing effective treatment strategies for the mentioned pathology (Feng, X. et al., 2015).

Exogenous growth factors activate various signaling cascades by binding to their respective receptors, providing multiple effects on neurorecovery and tissue regeneration (Li, R. et al., 2020). These positive effects are mainly achieved by enhancing intracellular transduction capabilities and regulating interactions with molecular and mechanical signaling cascades following receptor-mediated retrograde uptake (Gordon, T. et al., 2017; Li, R. et al., 2020). Members of the

growth factor family, including nerve growth factor (NGF) and fibroblast growth factors (FGF), are secreted, among others, by Schwann cells or neurons under physiological conditions (Li, R. et al., 2020; Aschauer-Wallner, S. et al., 2021). Granulocyte colony-stimulating factor among them deserves special attention as it activates and mobilizes mesenchymal stem cells, increasing the content of pluripotent stem cells in the blood several times (Aschauer-Wallner, S. et al., 2021). The application of this factor in peripheral nerve damage leads to a range of positive effects on their recovery (Li, R. et al., 2020).

A significant amount of research is dedicated to understanding the impact of corticosteroids on the regeneration of peripheral nerves. However, the conclusions drawn from these studies have been inconsistent (Charoenlux, P. et al., 2023; Choi, S.Y. et al., 2022). It has been reported that glucocorticoids enhance regeneration by suppressing NF- $\kappa$ B synthesis and reducing TNF- $\alpha$  expression and transcapillary permeability (Gao, W. et al., 2017; Lee, J.I. et al., 2020; Shishido, H. et al., 2012). Furthermore, previous studies have shown that Schwann cells of peripheral nerves express glucocorticoid receptors, and glucocorticoids enhance Schwann cell proliferation, myelin formation, and the expression of the myelin protein zero (P0) gene (Lee, J.I. et al., 2020; Morisaki, S. et al., 2010; Neuberger, T.J. et al., 1994). Glucocorticoids also reduce nerve swelling and perineural inflammation, protect cells from oxidative stress, prevent motor neuron death, decrease the speed of anterograde degeneration, and accelerate nerve recovery, including functional recovery (Gao, W. et al., 2017; Lee, J.I. et al., 2020). They also reduce fibrosis markers (Uzun, T. et al., 2019).

**The purpose of study:** To enhance the degree of recovery of peripheral nerve structures by stimulating the pool of endogenous mesenchymal stem cells and modifying their development under the influence of granulocyte colony-stimulating factor and dexamethasone.

**Scientific novelty.**

It has been demonstrated that the early application of dexamethasone or granulocyte colony-stimulating factor has a modest impact on the final state of

the connective tissue component of the neuroma and slightly increases the representation of neurolemocytes within it. The combined use of dexamethasone and granulocyte colony-stimulating factor not only potentiates the effects on increasing the number of neurolemocytes in the neuroma but also delays its involution. This leads to a noticeable shift in the tissue composition of the regenerative neuroma toward the neural component.

The study demonstrates that dexamethasone, during the initial stages of regenerative neuroma formation (1-7 days), led to a reduction of inflammation and the accumulation of mesenchymal vimentin+ cells. It significantly accelerated the accumulation of neural *GFAP*+ reparative neurolemocytes and suppressed the expression of *CD73*. The action of granulocyte colony-stimulating factor (1-3 days) resulted in a slight decrease in inflammatory infiltration in the regenerative neuroma, an increase in the number of penetrating blood vessels, a significant increase in the speed and quantity of vimentin+ cell accumulation, the expression of *CD73*, and the speed of *GFAP*+ cell accumulation. Under these conditions, deviations in the expression of *vimentin*, *GFAP*, and *CD73* gradually diminished and, after 8 weeks of the study, fundamentally did not differ from the control.

In combination, dexamethasone and granulocyte colony-stimulating factor potentiated each other's effects and, in addition, led to the prolonged preservation of high *CD73* expression. Under these conditions, the structure of the newly formed nerve segment closely resembled that of the intact nerve stem.

Dexamethasone and granulocyte colony-stimulating factor were shown to alter the representation of mesenchymal cell patterns and the neurotization of the regenerative neuroma.

Despite different mechanisms of action, dexamethasone and granulocyte colony-stimulating factor led to an increase in the content of neurolemocytes in the regenerative neuroma. Granulocyte colony-stimulating factor leads to an increase in the number of mesenchymal cells in the regenerative neuroma, which express markers that are direct (*CD90/Thy1*) and additional (*CD44*, *CD146* and *CD133*) criteria of stemness. In the case of a small diastasis between the ends of

the transected nerve, a moderate decrease or increase in the number of mesenchymal lineage cells did not affect neurotization. Dexamethasone delayed the differentiation of migrated mesenchymal stem cells in the neuroma, leading to their persistence. Granulocyte colony-stimulating factor promoted the accumulation of mesenchymal stem cells in the regenerative neuroma. The action of dexamethasone or granulocyte colony-stimulating factor resulted in increased functional activity of cells in the mesenchymal lineage and neurolemocytes within the regenerative neuroma. Dexamethasone and granulocyte colony-stimulating factor potentiated each other's effects, leading to a significant increase in the volume of neurotization in the regenerative neuroma.

The volume of neurotization of the regenerative neuroma directly depends on the specific number and activity of Schwann cells within its structure.

**Practical significance.**

The results of the research expanded the understanding of the participation of endogenous stromal/stem cells in the compensatory and restorative processes after damage to the main nerves. This will make it possible to develop new methods of treating traumatic lesions of peripheral nerves in humans, the therapeutic possibilities of which are currently limited. The results of the conducted scientific work can be used in the development of educational programs, methodological materials for practical classes, seminars and lectures in institutions of higher education of a medical profile.

The obtained data demonstrate the possibility of using methods of stimulation of endogenous mesenchymal stromal/stem cells in combination with modulation of their potential in regenerative processes. This approach in regenerative medicine is technically simpler and cheaper compared to increasing the biomass of stem cells in vitro and has prospects to occupy an independent niche among treatment methods.

Consumers of scientific and technical products are scientific institutes, neurosurgery and neurology clinics.

**Key words:** nervous system, peripheral nerve, injury, regeneration, nerve regeneration, expression, nerve tissue, connective tissue, stem cells, mesenchymal cells, Schwann cells, growth factors, corticosteroids, immunohistochemistry.

### Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Grabovyi, O. M., Nevmerzhytska, N. M., Shepelev, S. E., Kondaurova, H. Yu. (2023). Dexametason and granulocyte colony stimulating factor change the regeneration nevrroma morphology. Світ медицини та біології. 4(86), 187-192. [https://doi.org/ 10.26724/2079-8334-2023-4-86-187-192](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-4-86-187-192) *Web of Science*. (Здобувачем особисто проаналізовано літературу, проведено експеримент, ІГХ реакції, кількісну оцінку маркерів, статистичний аналіз, аналіз і узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).
2. Грабовий, О. М., Невмержицька, Н. М., Альохін, О. Б., Костинський, Г. Б., Кондаурова, Г. Ю. (2023). Дексаметазон та гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор змінюють представництво клітинних патернів та невротизацію регенераційної невроми. Патологія. 20 (3). 222-230. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.3.288552> *Web of Science*. (Здобувачем особисто проаналізовано літературу, проведено експеримент, ІГХ реакції, кількісну оцінку маркерів, статистичний аналіз, аналіз і узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).
3. Грабовий, О. М., Невмержицька, Н. М., Альохін, О. Б., Костинський, Г. Б., Ритікова, Н.В. (2023). Модуляція клітинного складу регенераційної невроми дексаметазоном та гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором. Патологія. 20. 2(58). 118-125. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.2.285124> *Web of Science*. (Здобувачем особисто

*проаналізовано літературу, проведено експеримент, ІГХ реакції, кількісну оцінку маркерів, статистичний аналіз, аналіз і узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).*

4. Невмержицька, Н. М., Яременко, Л. М., Чухрай, С. М., Грабовий, О. М. (2023). Методи лікування травм периферичного нерву. Запорізький медичний журнал. 25. 4(139). 365-369. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.4.273073> **Web of Science**.  
*(Здобувачем особисто проаналізовано літературу, проведено узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).*
5. Грабовий, О. М., Невмержицька, Н. М., Яременко, Л. М., Костинський, Г. Б., Демидчук, А. С., Кондаурова, Г. Ю. (2023). Мезенхімальні стовбурові клітини: різноманітність. Патологія. 20. 1(57). 76-84. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.1.272938> **Web of Science**.  
*(Здобувачем особисто проаналізовано літературу, проведено узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).*
6. Невмержицька, Н. М., Грабовий, О. М. (2023). Характеристика стромального компонента регенераційної невроми на тлі лікування дексаметазоном, гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором та їх поєднання. (1-3 листопада 2023 м. Дніпро), 78. *(Здобувачем особисто проаналізовано літературу, проведено узагальнення отриманих даних та написані тези).*
7. Грабовий, О. М., Невмержицька, Н. М., Яременко, Л. М., Чухрай, С. М. (2023). Переваги мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку та жирової тканини. Тези матеріалів Всеукраїнської науково - практичної конференція «Актуальні питання травматичного ушкодження головного мозку: морфологічні кореляти, патогенетичні механізми та комплексна терапія» (14 червня 2023 року м.Одеса), 25. *(Здобувачем особисто проаналізовано літературу, проведено узагальнення отриманих даних та написані тези).*

8. Грабовий, О. М., Невмержицька, Н. М., Альохін, О. Б., Шепелев, С. Е. (2023). Дексаметазон та гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор змінюють активність мезенхімального та нейрального компонентів регенераційної невроми. Тези матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАМН України, д.мед.н., професора Ю. Б. Чайковського (8-9 червня 2023 року, м. Київ). *(Здобувачем особисто проаналізовано літературу, проведено узагальнення отриманих даних та написані тези).*
9. Невмержицька, Н. М., Чухрай, С. М., Козак, Г. І., Грабовий, О. М. (2023). Модуляція тканинного складу регенераційної невроми дексаметазоном, гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором та їх поєднанням. Тези матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (III Жутаєвські читання) (20-21 квітня 2023 року м. Полтава), 55-57. *(Здобувачем особисто проаналізовано літературу, проведено узагальнення отриманих даних та написані тези).*
10. Невмержицька, Н. М., Грабовий, О. М. (2022). Експресія CD73 у клітинах регенераційної невроми сідничого нерву за умов дії кортикостероїдів. Тези матеріалів XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених „Актуальні питання клінічної медицини” (24-25 листопада 2022 року м. Запоріжжя), 147-148. *(Здобувачем особисто проаналізовано літературу, проведено узагальнення отриманих даних та написані тези).*
11. Грабовий, О. М., Невмержицька, Н. М., Яременко, Л. М., Костинський, Г. Б., Шепелев, С. Є. (2022). Експресія CD44 у клітинах регенераційної невроми сідничого нерву за умов дії кортикостероїдів. Тези матеріалів Шостої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія і практика сучасної морфології» (9-11 листопада 2022 року м. Дніпро), 44-45. *(Здобувачем особисто*



*проаналізовано літературу, проведено узагальнення отриманих даних та написані тези).*

12. Грабовий, О. М., Невмержицька, Н. М., Яременко, Л. М., Шепелев, С. Є., Бідна, Л. П., Демидчук, А. С. (2022). Експресія CD146 у клітинах регенераційної неврони сідничого нерву. Стаття матеріалів Першого морфологічного міжнародного симпозіуму «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» (16-17 червня 2022 року, м. Полтава). Вісник проблем біології і медицини. 2(164, додаток), 21. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-2-164/додаток-21>. *(Здобувачем особисто проаналізовано літературу, проведено узагальнення отриманих даних та написані тези).*
13. Невмержицька, Н. М. (2022). Вплив колонієстимулюючого фактору, дексаметазону та їх поєднання на регенерацію периферичного нерву. Тези матеріалів Міжнародної студентської міждисциплінарної науково-практичної internet-конференції до Всесвітнього дня анатомії «Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект» (14 жовтня 2022 року м. Харків), 56-58. *(Здобувачем особисто проаналізовано літературу, проведено узагальнення отриманих даних та написані тези).*
14. Грабовий, О. М., Невмержицька, Н. М., Яременко, Л. М., Шепелев, С. Є. (2022). Експресія CD73 у клітинах регенераційної неврони сідничого нерву. Тези матеріалів підсумкової LXV науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (9 червня 2022 року м. Тернопіль), 85-86 *(Здобувачем особисто проаналізовано літературу, проведено узагальнення отриманих даних та написані тези).*
15. Грабовий, О. М., Невмержицька, Н. М., Яременко, Л. М., Шепелев, С. Є. (2022). Експресія CD44 у клітинах регенераційної неврони сідничого нерву. «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції», присвяченої 100-річчю з дня

- народження професора І.О. Жутаєва. Тези матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (14 квітня 2022 року м. Полтава), 35-36. *(Здобувачем особисто проаналізовано літературу, проведено узагальнення отриманих даних та написані тези).*
16. Nevmerzhytska, N. M. (2021). The role of mesenchymal stem cells (MSC) in peripheral nerve regeneration. Тези матеріалів П'ятої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія і практика сучасної морфології» (20-22 жовтня 2021 року м. Дніпро), 101. *(Здобувачем особисто проаналізовано літературу, проведено узагальнення отриманих даних та написані тези).*
17. Nevmerzhytska, N. M., Grabovoy, A. N. (2021). Implementation of plastic properties of connective tissue during the formation of a regenerative neuroma when expose to large doses of dexametasone. Тези матеріалів Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» (8 жовтня 2021 року м. Полтава), 120. *(Здобувачем особисто проаналізовано літературу, проведено узагальнення отриманих даних та написані тези).*
18. Grabovoy, A. N., Nevmerzhytskaia, N. M. (2021). Committing and differentiation of mesenchymal stem cells. Тези матеріалів Науково-практичної конференції з міжнародною участю 42 наукові читання імені О.О. Богомольця (24 травня 2021 року м. Київ), 43. *(Здобувачем особисто проаналізовано літературу, проведено узагальнення отриманих даних та написані тези).*