

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію аспірантки Петрик Наталії Дмитрівни на тему: «Патогенетичне обґрунтування можливості використання мезенхімальних стовбурових клітин в профілактиці хронізації запалення», подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (спеціалізація «Патологічна фізіологія») до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.600.020 при Харківському національному медичному університеті

**1. Актуальність вибраної теми дисертації.** Актуальність роботи зумовлена значною поширеністю хронічного запалення і обумовлених ним захворювань, особливо серед осіб працездатного віку, зв'язком хронічного запалення з цілою низкою системних захворювань: серцево-судинних, цукровим діабетом, ожирінням, метаболічним синдромом тощо. Хронічне запалення є патологічним станом, що характеризується триваючою активною запальною відповіддю і руйнуванням тканин. Значна кількість імунних клітин, включаючи макрофаги, нейтрофіли і еозинофіли, залучені безпосередньо чи шляхом продукування запальних цитокінів при патології хронічного запалення. Відповідно, вирішення більшості практичних питань у медицині можна простежити за досягненнями у вивченні запалення, особливо як типового загального патологічного процесу, що стосується всіх клінічних спеціальностей.

Одним з важливих, але мало вивчених факторів, які впливають на процеси регуляції хронічного запалення, є імуномодулююча активність мезенхімальних стовбурових клітин.

Мезенхімальні стовбурові клітини – це прогеніторні клітини, які можуть бути виявлені в більшості васкуляризованих тканин організму. Відомо, що ці клітини мають потенціал диференціювання. Для них характерна імуномодулююча і трофічна активність.

Не дивлячись на те, що є велика кількість праць, присвячених

регенеративним якостям мезенхімальних стовбурових клітин, однак вкрай мало досліджень, присвячених саме патогенетичному впливу мезенхімальних стовбурових клітин на процеси хронічного запалення. В останні роки спостерігається тенденція до збільшення захворюваності на діабет другого типу, ожиріння, рак, які були наслідком хронічного запалення і які призвели до ранньої смертності та інвалідності, що вказує на актуальність даного напрямку дослідження. У зв'язку з цим, дослідження впливу мезенхімальних стовбурових клітин в профілактиці хронізації запалення в експерименті є актуальним напрямком сучасної патофізіології. Це доводить актуальність і перспективність дисертаційного дослідження.

## **2. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, а також вірогідність отриманих результатів.**

Аспірантка Петрик Наталія Дмитрівна є співвиконавцем НДР кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна «Роль медіаторних механізмів в патогенезі хронізації запалення та обґрунтування принципів його профілактики» (номер державної реєстрації 01180000952) 2018-2020 рр, «Патогенез ушкоджуючої дії на організм негативних екзогенних факторів у сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0115U000991) 2015–2017 рр., в якій здобувач був виконавцем та його власне дослідження стало фрагментом даної науково-дослідної роботи.

Дисертаційна робота виконана на достатньому методичному рівні з використанням комплексу сучасних патофізіологічних, біохімічних та математико-статистичних методів дослідження.

Для експериментальних досліджень використано 132 нелінійних щурів-самців масою 180-220 г. Досліди на тваринах проводили згідно з вимогами гуманного ставлення до них.

Автором представлені положення, висновки та рекомендації, що відповідають отриманим даним і є логічними наслідками результатів досліджень. Методики дослідження, що описані в роботі, можуть бути

відтвореними і повністю відповідають меті та завданням дослідження. Статистичне опрацювання даних проведено в повному обсязі.

Дисертацію побудовано за класичною схемою, складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 2-х підрозділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 196 джерел – 16 кирилицею та 180 латиницею, додатків. Більшість робіт виконано в останні 15 років, отже, робота є сучасною.

**Характеристика змісту роботи.** Анотація оформлена згідно з вимогами до оформлення дисертації, наведено список праць, у яких опубліковано наукові результати дисертації.

Огляд літератури, викладений на 23 сторінках тексту, охоплює достатню кількість літературних джерел. У цьому розділі висвітлено сучасні уявлення щодо патогенної дії хронічного запалення на організм людини і тварин та механізми протекторної дії мезенхімальних стовбурових клітин. Видно, що автор здатний кваліфіковано аналізувати інформацію літературних джерел щодо свого наукового напрямку. Виділені основні проблеми, які недостатньо вивчені. Автор виявив свою обізнаність у питанні, якому присвячена дисертаційна робота. Мета і завдання дослідження є логічними висновками основних положень огляду літератури.

Розділ 2 (матеріали і методи досліджень) викладено повно. Результати наукових досліджень підлягали статистичному опрацюванню за допомогою наведених автором стандартних методів.

Розділ 3 присвячений вивченню реакції системи крові при природному перебігу вторинно хронічного карагіненового запалення, клітинно-тканинній реакції вогнища запалення, динаміки змін клітинного складу центру вогнища запалення, динаміці змін клітинного складу периферії вогнища запалення, кістковомозкового кровотворення. лейкоцитарній реакції периферичної крові. лейкоцитарно-моноцитарного співвідношення, продукції інтерлейкіну-6 та туморнекротичного фактору-альфа (рівні їх у крові), продукцію С-реактивного

протеїну (рівень його у крові) за вторинно хронічного запалення та при вторинному хронічному карагіненовому запаленні на тлі введення мезенхімальних стовбурових клітин.

У розділі “Аналіз та узагальнення результатів” подано професіональний аналіз та синтез даних, представлених в попередніх розділах роботи. Обговорення результатів дозволило автору підсумувати, що проведені дослідження вирішили основні завдання дисертації.

Вважаю, що отримані в роботі наукові дані обґрунтовані, мета, поставлена в роботі, досягнута, завдання вирішені.

**Новизна дослідження та одержаних наукових результатів.** Без сумніву, робота має наукову новизну, яка полягає у тому, що автором вперше доведено, що лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення поряд з рівнями прозапальних цитокінів, може достовірно використовуватися для прогнозування видужування при хворобах, пов’язаних з хронічним запаленням на моделі карагіненового запалення у щурів.

Вперше виявлено, що при введенні алогенних МСК, отриманих з кісткового мозку, спостерігалось значне зниження ІЛ-6, TNF- $\alpha$  та СРБ у плазмі тварин контрольної групи з мезенхімальними стовбуровими клітинами без викликання запалення порівняно з контрольною групою. Це можна пояснити імуномодуючою здатністю МСК. Таке суттєве зниження прозапальних цитокінів може бути свідченням неімуногенних властивостей алогенних МСК. Цей факт може бути важливим у таких випадках, коли забір аутологічних МСК неможливий.

**Практичне значення одержаних результатів і можливі шляхи їх використання.** Практична значимість полягає у тому, що були встановлені закономірності змін реакцій системи крові, зокрема, вмісту прозапальних маркерів у периферичній крові, в динаміці вторинно хронічного запалення, що протікає на тлі введення мезенхімальних стовбурових клітин. Обґрунтування застосування мезенхімальних стовбурових клітин при запаленні, яке хронізується, буде сприяти удосконаленню профілактики та патогенетичної

терапії хронічного запалення. Отримані результати показують доцільність використання мезенхімальних стовбурових клітин для профілактики хронізації запалення, з метою зменшення його подальшого прогресування, що має значення для практичної медицини. Було вперше проведено введення нелінійним щурам-самцям гетерологічних мезенхімальних стовбурових клітин.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри патофізіології Української медичної стоматологічної академії; кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету; патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; кафедри фізіології і патологічної фізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету; кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; кафедри патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету МОЗ України; на кафедрі загальної та клінічної патофізіології ім. Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впровадження.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.** За темою дисертації опубліковано 11 наукових робіт, 5 статей, з них 2 статті в редакціях журналів віднесених до першого – третього квартилів (Q 1 – Q 3) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports відповідно до 11 пункту постанови Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167 про порядок проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, 6 робіт – у матеріалах конгресів і конференцій. У публікаціях відображено всі основні положення дисертаційної роботи. Матеріали дисертації апробовано на міжнародних і всеукраїнських наукових конференціях.

**3. Зауваження щодо змісту й оформлення дисертації.** Позитивно характеризуючи дисертацію в цілому, необхідно звернути увагу на деякі її недоліки:

1. У дисертаційній роботі відсутнє обґрунтування необхідності використання саме мезенхімальних стовбурових клітин.

2. Дисертацію було б доцільно доповнити ілюстративним матеріалом у вигляді власної концептуальної схеми.

3. Зустрічаються поодинокі не зовсім вдалі вирази, граматичні та стилістичні помилки.

Зазначені недоліки та зауваження не стосуються змісту дисертації по суті та ніяким чином не зменшують її загальну високу позитивну оцінку.

У порядку дискусії хотілося би почути від авторки пояснення на такі питання:

1. Як Ви можете пояснити підвищення лімфоцитарно-моноцитарного співвідношення на тлі введення мезенхімальних стовбурових клітин в більшості термінів в порівнянні з природним перебігом запалення?

2. Яким чином мезенхімальні стовбурові клітини модулюють запальну відповідь організму?

3. Чому в вашому дослідженні були використані саме алогенні МСК?

**4. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Петрик Наталії Дмитрівни на тему: «Патогенетичне обґрунтування можливості використання мезенхімальних стовбурових клітин в профілактиці хронізації запалення» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, які розв'язують конкретне наукове завдання, що має істотне значення для медичної науки, а саме патогенетичне обґрунтування можливості використання мезенхімальних стовбурових клітин в профілактиці хронізації запалення.

Проаналізувавши дисертаційну роботу, стає зрозумілим, що здобувачка набула достатньо теоретичних знань, умінь, навичок та інших компетентностей, достатніх для продукування нових ідей, розв'язання комплексних завдань у галузі дослідницької діяльності, оволодів методологією наукової та

педагогічної діяльності, здійснила власне наукове дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Таким чином, дисертаційна робота Петрик Наталії Дмитрівни повністю відповідає пп. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 р. (зі змінами, внесеними Постановою кабінету міністрів України від 21.10..2020 р.), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент –

завідувач кафедри патофізіології

Полтавського державного медичного

університету МОЗ України

(реорганізованого шляхом приєднання

Української медичної

стоматологічної академії),

доктор медичних наук, професор



В.О. Костенко

Підпис засвідчую

Вчений секретар



В.Л. Філатова