

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, проректора з науково-педагогічної діяльності, завідувача кафедри медико-біологічних дисциплін Одеського міжнародного медичного університету Савицького Івана Володимировича 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 у Харківському національному медичному університеті

**1. Актуальність вибраної теми дисертації.** Актуальність роботи зумовлена тим, що запалення є типовим патологічним процесом, який лежить в основі більшості захворювань людини та є центральною та нагальною проблемою медицини. Хронічне запалення характеризується активною запальною реакцією і руйнуванням тканин. Відомо, що існує загальна концепція, що хронічне запалення може відігравати важливу роль у різноманітних захворюваннях, включаючи ожиріння та рак, діабет, серцево-судинні та аутоімунні захворювання, що призводить до ранньої смертності та інвалідності. Загальновідомо, що хронічні запальні процеси супроводжуються підвищеним рівнем прозапальних цитокінів. Існує ряд терапевтичних засобів зниження їх рівня, проте жоден з цих препаратів не є абсолютно безпечним та ефективним. Таким чином, все ще існує потреба у розробці нових підходів, які можуть впливати на патогенетичні механізми хронічного запалення.

Одним із важливих, але мало вивчених факторів, що впливають на регуляцію хронічного запалення, є регуляторна активність мезенхімальних стовбурових клітин (МСК). МСК - це унікальні клітини-попередники, які можна знайти в більшості васкуляризованих тканин організму. Вони характеризуються імуномодулюючою та трофічною активністю. Незважаючи на той факт, що існує велика кількість робіт щодо регенеративних властивостей

МСК, досліджень патогенетичного впливу МСК на хронічне запалення існує дуже мало. Залишається незрозумілим, чи можуть МСК ефективно знижувати рівень запальних цитокінів та чи мати імунорегуляторну дію при хронічному запаленні. У зв'язку з цим вивчення впливу МСК на профілактику хронічного запалення в експерименті є важливим напрямком сучасної патофізіології. Це вказує на актуальність та перспективи 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 «Патогенез ушкоджуючої дії на організм негативних екзогенних факторів у сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0115U000991) 2015–2017 рр., «Роль медіаторних механізмів в патогенезі хронізації запалення та обґрунтування принципів його профілактики» (номер державної реєстрації 01180000952) 2018–2020 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, гематологічних, гістологічних, гістохімічних, імуноферментних і статистичних методів дослідження.

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

Робота виконана зі застосуванням приладів, які пройшли державний метрологічний контроль. Матеріали, використані в дисертації, повністю відповідають вимогам до первинної документації, розглянуті та затверджені комісією з етичних питань та біоетики.

Використані методи дослідження відповідають сучасним вимогам.

Методики дослідження, що описані в роботі, можуть бути відтвореними і повністю відповідають меті та завданням дослідження.

Результати дисертаційного дослідження добре й зрозуміло представлено у таблицях. Цифровий матеріал повністю базується на фактичних даних, підданий математичному аналізу, відповідає первинній документації, що забезпечує достовірність отриманих результатів. Статистичне опрацювання даних проведено в повному обсязі.

Авторкою представлені положення, висновки та рекомендації, що відповідають отриманим результатам і являють собою логічний наслідок послідовно виконаних завдань дослідження. Висновки та практичні рекомендації чітко сформульовані, обґрунтовані на рівні сучасної патофізіології та зіставленні з літературними джерелами. Високий ступінь статистичної обґрунтованості й вірогідності наукових положень, висновків та практичних рекомендацій обумовлений достатньою кількістю матеріалу дослідження зі застосуванням комплексу експериментальних методів дослідження.

Отримані результати дисертаційної роботи є актуальними, важливими та мають істотну наукову новизну, що видно з достатньої кількості наведених та обговорених літературних джерел.

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.

У вступі обґрунтовано актуальність дослідження, сформульовано мету й завдання, розкрито суть наукової новизни, теоретичне й практичне значення

отриманих результатів, особистий внесок здобувача, подано дані щодо публікації результатів дослідження, їх оприлюднення на наукових форумах.

Огляд літератури, викладений на 23 сторінках тексту, охоплює достатню кількість літературних джерел. У цьому розділі висвітлено сучасні уявлення щодо патогенної дії хронічного запалення та механізми протекторної дії мезенхімальних стовбурових клітин. Видно, що авторка здатна кваліфіковано аналізувати інформацію літературних джерел щодо свого наукового напрямку. Виділені основні проблеми, які недостатньо вивчені. Підрозділи 1.1-1.3 присвячені аналізу значного обсягу даних сучасних досліджень стосовно уявлення про загальні механізми запалення та роль системи крові в патогенезі запалення. Науково обгрунтовано патогенез хронічного запалення та значення системи крові в механізмах хронізації запалення, а також детально освітлена роль мезенхімальних стовбурових клітин в патогенезі хронічних запальних захворювань. Авторка виявила свою обізнаність у питанні, якому присвячена дисертаційна робота. Мета і завдання дослідження є логічними висновками основних положень огляду літератури.

Ознайомлення з матеріалами розділу дозволяють зробити висновок, що авторка здатна кваліфіковано аналізувати інформацію літературних джерел зі свого наукового напрямку. Дисертанткою чітко окреслено основні проблеми, які залишаються вивченими недостатньо. Авторка демонструє високий рівень теоретичної підготовки та обізнаності з результатами наукових досліджень інших учених із зазначених у дисертації наукових питань. 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. Застосовані авторкою експериментальні моделі та методи верифікації показників, що досліджуються, є сучасними і дозволяють успішно вирішити поставлені у дисертації завдання. Результати наукових досліджень підлягали статистичному опрацюванню за допомогою наведених автором стандартних методів. Суттєвих зауважень до

цього розділу не виникає.

Розділ 3 дисертації присвячені детальному викладенню результатів власних досліджень. Цифрові дані наведено у таблицях та діаграмах. Докладно вивчені реакції системи крові при природному перебігу вторинно хронічного карагієнового 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 карагієновому запаленні на тлі введення мезенхімальних стовбурових клітин.

У розділі “Аналіз та узагальнення результатів” подано професійний аналіз та синтез отриманих результатів, представлених у попередніх розділах роботи з доцільним порівнянням з даними літератури. Обговорення результатів дозволило авторці 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.** У результаті комплексного експериментального дослідження авторкою отримано нові дані, що обґрунтовують можливість використання мезенхімальних стовбурових клітин в профілактиці хронізації запалення. Без сумніву, робота має наукову новизну, яка полягає у тому, що авторкою вперше доведено, що використання аlogenних МСК було ефективним для зниження хронізації запалення на моделі карагієнового запалення у щурів.

Авторкою виявлено значний протизапальний та імуномодулюючий вплив мезенхімальних стовбурових клітин за умов вторинно хронічного карагієнового запалення. Він проявляється з боку різних складових клітинно-тканинної реакції вогнища запалення: лейкоцитарної інфільтрації, проліферації

сполучно-тканинних елементів. Спостерігається інфільтрація запальної тканини лейкоцитами в ранні терміни запалення, яка посилює ефективність елімінації флогогену і супроводжується зниженням подальшої інфільтрації та скорочує термін перебігу запалення. Застосування мезенхімальних стовбурових клітин стимулює накопичення тканинних базофілів, макрофагів, фібробластів у початкові терміни запалення, що сприяє більш вираженій репарації у гострий період запалення і зниженню розвитку сполучної тканини у період хронізації процесу. Вперше доведено, що лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення збільшується на тлі введення мезенхімальних стовбурових клітин, що свідчить про зменшення активності хронічного запалення. Вперше було встановлено, що введення алогенних мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку показало значне зниження IL-6, TNF- $\alpha$  та СРБ у плазмі крові тварин на тлі введення мезенхімальних стовбурових клітин порівняно з контрольною групою. Це можна пояснити імуномодулюючою здатністю мезенхімальних стовбурових клітин. Це значне зниження прозапальних цитокінів може свідчити про неімуногенні властивості алогенних мезенхімальних стовбурових клітин. Цей факт може бути важливим у випадках, коли збір аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин неможливий.

**Практичне значення одержаних результатів і можливі шляхи їх використання.** Дисертанткою встановлені закономірності змін реакцій системи крові, зокрема вміст прозапальних маркерів у периферичній крові, в динаміці вторинного хронічного запалення, що виникає на тлі введення мезенхімальних стовбурових клітин. Обґрунтовано використання мезенхімальних стовбурових клітин при хронічному запаленні, що покращить профілактику та патогенетичну терапію захворювань, причиною яких є хронічне запалення. Результати роботи показують можливість використання мезенхімальних стовбурових клітин з метою уповільнення подальшого прогресування хронічного запалення, що важливо для практичної медицини. Гетерологічні мезенхімальні стовбурові клітини вперше вводили нелінійним самцям щурів.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри патофізіології Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава; кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В Підвисоцького Одеського національного медичного університету; кафедри 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 ім. І.Я. Горбачевського; кафедри патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету МОЗ України; кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впровадження.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** За темою дисертації опубліковано 11 наукових робіт, 5 статей, з них 2 статті в редакціях журналів віднесені 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 та автореферату.**

Позитивно характеризуючи дисертацію в цілому, необхідно звернути увагу на деякі її недоліки:

1. В розділі «Матеріали та методи дослідження» бажано б було обґрунтувати необхідність введення мезенхімальних стовбурових клітин з метою профілактики хронізації запалення.
2. Зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки.

3. Бажано використати більше літературних джерел, що були опубліковані за останні 5 років.

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

1. Обґрунтуйте, чому ви обрали введення мезенхімальних стовбурових клітин в вогнище запалення?
2. Чому саме такі інтерлейкіни (TNF- $\alpha$  та IL-6) були обрані для дослідження в Вашій роботі?
3. Чому в вашому дослідженні не були використані аутологічні МСК?
4. Де спостерігалися більші зміни при оцінці клітинного складу вогнища запалення – в центрі чи на периферії?

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

Дисертаційна робота аспірантки Петрик Наталії Дмитрівни на тему: «Патогенетичне обґрунтування можливості використання мезенхімальних стовбурових клітин в профілактиці хронізації запалення» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Патологічна фізіологія» повністю відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету міністрів України від 06.03.2019 № 167 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40.

Проведений аналіз показує, що дисертація Петрик Наталії Дмитрівни на тему: «Патогенетичне обґрунтування можливості використання мезенхімальних стовбурових клітин в профілактиці хронізації запалення» є кваліфікаційною науковою працею, 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.



Робота є закінченим і самостійним науковим дослідженням, актуальна, виконана на достатньому експериментальному матеріалі з використанням сучасних методів досліджень, містить оригінальні, принципові та суттєві, раніше не захищені наукові положення.

Вважаю, що Петрик Наталії Дмитрівни на тему: «Патогенетичне обґрунтування можливості використання мезенхімальних стовбурових клітин в профілактиці хронізації запалення» відповідає Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету міністрів України від 06.03.2019 № 167 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, і автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Патологічна фізіологія».

Офіційний опонент:

проректор з науково-педагогічної роботи,  
завідуючий кафедрою медико-біологічних дисциплін,  
професор, доктора медичних наук,

Одеського міжнародного медичного університету

МОЗ України

 - І.В. Савицький

Підпис І.В. Савицького ЗАСВІДЧУЮ:

Вчений секретар Одеський міжнародний  
медичний університет,  
кандидат медичних наук



Н.С.Бадюк