

## **ВІДГУК**

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, академіка НАМН України, член-кореспондента НАН України ТРОНЬКА Миколи Дмитровича, директора ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України", на дисертаційну роботу КИРИКА Віталія Михайловича "Патогенетичні механізми реалізації регенеративного потенціалу соматичних стовбурових клітин з урахуванням критеріїв їх якості та ефективності", подану у спеціалізовану вчену раду Д 76.600.02 Буковинського державного медичного університету з правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 14.03.04 – Патологічна фізіологія (222 – Медицина)

### **Актуальність теми дисертаційного дослідження**

Дисертаційна робота Кирика В. М. присвячена надзвичайно актуальній проблемі сучасної патологічної фізіології, а саме – з'ясуванню механізмів реалізації регенеративного потенціалу стовбуровими клітинами різного типу при пошкодженнях тканин та органів.

Протягом кількох останніх десятиліть клітинна та тканинна терапія знаходить все більш широке застосування в багатьох галузях регенеративної медицини: кардіологія та серцево-судинна хірургія, травматологія та ортопедія, неврологія та нейрохірургія, пластична хірургія та естетична медицина, ендокринологія, геріатрія тощо. Успішний досвід лікування десятків тисяч пацієнтів з використанням новітніх клітинних технологій підтверджує очевидні перспективи та переваги такого терапевтичного підходу. В багатьох випадках трансплантація стовбурових клітин залишається єдиним шансом на порятунок пацієнта, коли вже вичерпано увесь арсенал доступних на сьогодні фармакологічних або хірургічних підходів.

Станом на сьогодні в усьому світі активно продовжуються глибокі наукові дослідження для встановлення ключових механізмів, що лежать в основі такого високого відновлювального потенціалу стовбурових клітин як в умовах фізіологічної репарації тканин та органів, так і при патологічних змінах на фоні гострих або хронічних захворювань, травм або поранень.

В той же час, широке впровадження нових методів клітинної терапії потребує більш відповідального ставлення до їх безпеки, враховуючи, що трансплантовані клітини певний час залишаються живими в організмі. Тому, насамперед, важливо з'ясувати, за якими критеріями необхідно оцінювати якість та відповідність різних типів стовбурових клітин, щоб вони могли максимально ефективно реалізовувати свій регенеративний потенціал, що й обґрунтовує актуальність цього дисертаційного дослідження.

### **Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана в рамках проведення наукових досліджень за державним замовленням НАМН України "Дослідити на моделях тривимірного культивування потенціал до направленого диференціювання мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин різного походження" (№ держреєстрації 0113U000101), "Встановлення регенеративного потенціалу ендотеліальних клітин-попередників при пошкодженні тканин ішемічного генезу" (№ держреєстрації 0116U000140), "Встановлення регенеративного потенціалу стовбурових клітин міокарда на моделях пошкодження серця у мишей" (№ держреєстрації 0119U000086), "Встановлення морфофункціональних властивостей мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини в оваріоектомованих мишей різного віку" (№ держреєстрації 0118U100249). Наукові результати також отримано в рамках виконання проектів за грантами Президента України (GP/F44/057 "Характеристика субпопуляцій мультипотентних клітин плаценти для потреб регенеративної медицини" та № 55952 "Розробка критеріїв біобезпеки стовбурових клітин жирової тканини"), Українського науково-технологічного центру (№ 5977 "Effect of stem cells transplantation on the nervous tissue regeneration in perinatal CNS pathology" та № 6262 "Development of technology for three-dimensional culture of multipotent cells to regenerate tissue after ischemic injury"), що засвідчує суттєве значення представлених результатів на національному та міжнародному рівні. Додатковим підтвердженням реалізації високого наукового потенціалу є включення результатів дисертації до роботи "Новітні методи застосування стовбурових клітин і біоінженерних технологій у регенеративній медицині", удостоєної Національної премії України ім. Бориса Патона за 2021 р.

### **Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дисертаційна робота Кирика В. М. виконана на високому науковому та технологічному рівні з використанням новітніх дослідницьких підходів, експериментальних моделей та сучасних методів дослідження. Мета роботи сформульована чітко та лаконічно, для її розкриття поставлено логічні та конкретні завдання, предмет та об'єкт дослідження визначено цілком правильно.

У експериментальній частині роботи використано 390 лінійних інбредних лабораторних мишей, зокрема і трансгенних, що свідчить про достатню вибірку первинних даних для подальшого аналізу з використанням спеціалізованого програмного забезпечення. В результаті досліджень отримано великий за обсягом масив числових даних, які були систематизовані, ретельно опрацьовані з використанням програмних засобів статистичної обробки та візуалізовані у

вигляді діаграм та таблиць із належним зазначенням статистичної достовірності відмінностей між групами порівняння. Проведення експериментів методом рандомізованих блоків підтверджує належну відтворюваність отриманих результатів та додатково засвідчує їх достовірність. Дотримання вимог вітчизняного і міжнародного законодавства з біоетики при проведенні досліджень засвідчено висновком Комісії з питань біоетики ДУ "Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України". Дослідження виконане з використанням широкого спектру реактивів і витратних матеріалів високої якості, а також сучасного високотехнологічного обладнання, яке проходило метрологічну перевірку за встановленими регламентами.

На початковому етапі в експериментах на культурах клітин *in vitro* було визначено оптимальні джерела стовбурових клітин різного типу: мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин з жирової тканини та плаценти, типоспецифічних ендотеліальних та кардіальних прогеніторних клітин. За допомогою аналізу широкої панелі показників (проліферативної активності, клоногенного потенціалу, імуноцитохімічного дослідження, проточної цитометрії та спрямованого диференціювання культур) чітко верифіковано відповідність досліджуваних типів клітин належним критеріям якості. Додатково розроблено новітні підходи тривимірного культивування стовбурових клітин в культурі мікрмаси, в гідрогелях та кардіосферах з підтвердженням виживання, проліферації та спрямованого диференціювання клітин в них. Для оцінки регенеративного потенціалу стовбурових клітин дисертантом розроблено численні моделі пошкодження тканин та органів у лабораторних тварин (кісток, м'язів, серця), які були валідовані на належному рівні з подальшим порівняльним аналізом ефективності регенерації за допомогою широкого спектру морфологічних, інструментальних та функціональних діагностичних методів, що повністю обґрунтовує отримані дані. Результати доклінічних досліджень регенеративного потенціалу стовбурових клітин плаценти були успішно трансльовані в рамках пілотного клінічного дослідження на пацієнтах з ішемічною хворобою серця та важкою серцевою недостатністю, що додатково підтверджує системний підхід автора в побудові дизайну дослідження та засвідчує безпеку і ефективність клітинної терапії не лише у лабораторних тварин, а й у людини.

Загалом, дисертант на високому методологічному рівні підтверджує основні механізми реалізації регенеративного потенціалу стовбурових клітин різного типу в умовах змодельованого пошкодження тканин та органів, чітко та грамотно доводить необхідність комплексного підходу в оцінці належних критеріїв якості та відповідності стовбурових клітин на доклінічному та клінічному етапах, з належною доказовою базою обґрунтовує основні положення дисертації, її висновки, наукову та практичну цінність.

## **Новизна дослідження та отриманих результатів**

Дисертаційна робота Кирика В. М. містить нові результати та оригінальні наукові положення, що стосуються встановлення патогенетичних механізмів регенеративних ефектів соматичних стовбурових клітин з різних джерел при пошкодженнях серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату.

У дисертаційній роботі вперше обґрунтовано системний підхід до комплексної оцінки морфо-функціональних та імунофенотипічних характеристик, проліферативної та клоногенної активності, потенціалу спрямованого диференціювання, як критеріїв якості соматичних стовбурових клітин з жирової тканини, плаценти, типоспецифічних прогеніторів з судин та міокарда, що визначають подальшу реалізацію ними свого регенеративного потенціалу. Автором доведено, що якість клітинного препарату та його ефективність на доклінічному та клінічному етапі досліджень залежить від відповідності зазначеним вище критеріям, а також від типу і джерела клітин, віку донора, технології виділення, умов культивування.

На об'ємних культурах мікрмаси ММСК жирової тканини вперше продемонстровано здатність їх спрямованого диференціювання в остеогенному напрямку та можливість регенерації за допомогою таких трансплантатів пошкоджень кісткової тканини. Аналогічні позитивні результати застосування культур ММСК в карбомерних гідрогелях на моделі критичної ішемії кінцівок вперше обґрунтовують доцільність та переваги тривимірного культивування стовбурових клітин для реалізації ними регенеративних ефектів не лише із замісною метою, коли потрібно відновити дефект тканини, а й завдяки покращенню виживання трансплантату для тривалого забезпечення сигналіngu репаративних процесів.

В роботі вперше продемонстровано, що моделювання пошкодження ніші стовбурових клітин жирової тканини в умовах старіння суттєво впливає на їх функціональні властивості, знижуючи проліферативний і клоногенний потенціал, та порушуючи здатність до спрямованого диференціювання в остеогенному і адипогенному напрямках, що є вагомим науковим внеском у розуміння патофізіологічних механізмів старіння як на рівні тканин, так і організму в цілому.

В аспекті боротьби з наслідками ендотеліальної дисфункції на моделі критичної ішемії кінцівок вперше встановлено проангіогенний потенціал ендотеліальних клітин-попередників з аорти мишей, що визначається належною експресією ними специфічних маркерів за умов вирощування на субстратах Matrigel та фібронектин.

При дослідженні типоспецифічних клітин-попередників серця вперше продемонстровано відмінності їх функціональних та фенотипічних характеристик, залежно від джерела біоптату та віку донора, що має вагоме фундаментальне та прикладне значення.

За результатами доклінічного та пілотного клінічного дослідження вперше обґрунтовано безпеку та ефективність інтраміокардіального застосування ММСК плаценти людини при ішемічному пошкодженні міокарда, а також встановлено протизапальні, антиапоптотичні та трофічні механізми реалізації їх регенеративного потенціалу.

### **Практичне значення роботи і впровадження отриманих результатів**

Дисертаційна робота Кирика В. М. має суттєве практичне значення як для медицини в цілому, так і для її окремих галузей, таких як трансплантологія, кардіологія, геронтологія. Запропонована автором концепція комплексної оцінки критеріїв якості клітинних трансплантатів має знайти прикладне застосування на усіх етапах розробки нових біоінженерних лікарських засобів – від виготовлення клітинного препарату до його клінічного застосування. Це матиме вагоме соціальне та економічне значення завдяки підвищенню безпеки і ефективності клітинної терапії, зменшенню тривалості госпіталізації та частоти втрати працездатності.

Технології виділення, двовимірного і 3-D культивування різних типів стовбурових клітин, відпрацьовані в роботі, можуть бути використані біотехнологічними компаніями для розробки нових клітинних та тканинних трансплантатів. Валідовані автором моделі пошкодження серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату у лабораторних тварин, засвідчені патентами, можуть бути застосовані в доклінічній оцінці не лише нових біотехнологічних засобів, а й фармацевтичних препаратів. Особливе прикладне значення мають розроблені панелі маркерів для мультипараметричного імунофенотипування різних типів соматичних стовбурових клітин методом проточної цитометрії, які використовуються для оцінки відповідності клітинних продуктів. Встановлення механізмів впливу дисфункції ніші на властивості стовбурових клітин обґрунтовує доцільність врахування віку та стану здоров'я донора перед зберіганням клітин в кріобанках.

Свідченням вагомого практичного значення роботи є підтверджене відповідними актами впровадження її результатів в діяльність наукових підрозділів Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України, Інституту геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України; участь дисертанта в робочих групах МОЗ України з розроблення "Ліцензійних умов провадження господарської діяльності банків пуповинної крові, інших тканин і клітин людини" (Постанова Кабінету Міністрів України №286 від 02.03.2016 р.) та з питань положень Закону України "Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині" від 17.05.2018 р. № 2427-VIII; а також отримання офіційного дозволу МОЗ України на проведення на базі Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України першого в світі клінічного випробування з інтраміокардіальної

трансплантації стовбурових клітин плаценти, що додатково підтверджує прикладний внесок дослідження як на загальнодержавному, так і на міжнародному рівні.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях**

Результати досліджень повністю висвітлені у оригінальних публікаціях, для яких належним чином зазначено бібліографічне посилання та особистий внесок автора у разі публікації праць у співавторстві. 31 статтю, у яких відображено основні наукові положення дисертації, опубліковано в провідних вітчизняних та міжнародних рецензованих наукових виданнях, 2 статті – у тематичних збірниках, а окремі результати увійшли до розділів монографії по роботі, удостоєній Національної премії України ім. Бориса Патона.

20 статей опубліковані у виданнях, що є фаховими за переліком МОН України, при цьому в міжнародних наукометричних базах Scopus або Web of Science індексуються 18 та 10 статей, відповідно. Важливо зазначити, що 9 праць опубліковані у виданнях кuartилів Q1-Q2 та 3 статті – у журналах кuartилію Q3, що свідчить про високу наукову цінність та міжнародне визнання результатів роботи. Апробацію результатів досліджень підтверджують 16 тез доповідей у матеріалах провідних вітчизняних та міжнародних конференцій, у яких дисертант брав безпосередню участь та представляв усні і стендові доповіді. Вагоме практичне значення роботи засвідчено 5 патентами на корисну модель, 6 нововведеннями, 2 зареєстрованими технологіями, 4 актами впровадження. Копії усіх публікацій за темою дисертації були надані для ознайомлення в паперовому та електронному вигляді; для статей підтверджено, за наявності, активні посилання за цифровими ідентифікаторами DOI.

### **Оцінка структури дисертації**

Дисертація Кирика В. М. викладена українською мовою в науковому стилі на 400 сторінках (із них 313 сторінок основного тексту) та оформлена з дотриманням належних вимог, затверджених Наказом МОН України від 12.01.2017 р. № 40 "Про затвердження Вимог до оформлення дисертації".

За структурою дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, 4 розділів результатів власних досліджень, окремого розділу їх аналізу та узагальнення, висновків, списку цитованих джерел та додатків.

Анотація викладена на 8 сторінках українською і англійською мовами та містить короткий узагальнений виклад результатів дослідження, їх новизни та практичного значення. Наприкінці анотації наведено ключові слова, які цілком відповідають тематиці проведених досліджень. Після ключових слів наведено структурований список публікацій здобувача за темою дисертації із зазначенням наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати

дисертації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації та які додатково відображають наукові результати дисертації.

У вступі коротко охарактеризовано проблематику та обґрунтовано актуальність дослідження, зазначено зв'язок роботи з науковими програмами, сформульовано мету, визначено завдання, об'єкт та предмет дослідження, коротко наведено перелік використаних експериментальних методів. Наукова новизна та практичне значення результатів досить логічно узагальнені у вступі з чіткою конкретизацією основних теоретичних положень та практичного використання. Особистий внесок здобувача, наведений у вступі, відповідає належним вимогам, а зазначення усіх співвиконавців окремих фрагментів свідчить про дотримання принципів академічної доброчесності. Наприкінці вступу детально наведено дані про апробацію результатів, кількість публікацій, їх розподіл за рейтингом видань, а також викладено інформацію про загальну структуру дисертації.

У першому розділі наведено системний структурований огляд літературних джерел щодо класифікації та детальної характеристики досліджуваних типів стовбурових клітин з різних джерел, патофізіологічних особливостей реалізації ними регенеративного потенціалу при патології багатьох органів та систем. Окремі підрозділи присвячено перевагам тривимірного культивування стовбурових клітин та впливу старіння на їх функціональний потенціал, що додатково досліджено автором в експериментальній частині роботи. Дисертант акцентує увагу на проблемних питаннях щодо якості та безпеки клітинних трансплантатів, які потребують якомога швидшого вирішення в сучасній регенеративній медицині, чим обґрунтовує актуальність роботи, її вагомим теоретичним та практичним значенням. Більшість цитованих у огляді літератури джерел опубліковані за останні 5 років в провідних міжнародних наукових виданнях з високим імпаکت-фактором, що свідчить про актуальність та глибокий аналіз автором сучасного стану проблеми патофізіології та регенеративного потенціалу стовбурових клітин.

В другому розділі Матеріали і методи дослідження дисертант спочатку логічно дає загальну характеристику об'єктів дослідження, посилання на нормативні документи, що регламентували його проведення, а потім досить детально наводить перелік усіх застосованих методик виділення, культивування і спрямованого диференціювання стовбурових клітин, назви використаних для цього реактивів та витратних матеріалів; описує техніку відтворення моделей пошкодження тканин і органів у експериментальних тварин, деталізує методи морфологічного, інструментального, функціонального дослідження та статистичного аналізу даних.

Розділ 3 з результатами власних досліджень присвячений характеристиці та регенеративному потенціалу ММСК жирової тканини мишей. Спочатку дисертант наводить їх детальний порівняльний аналіз з культурами

стромальних клітин кісткового мозку, акцентуючи увагу на перевагах жирової тканини, як джерела стовбурових клітин. В наступному підрозділі продемонстровано можливості отримання з ММСК тривимірних культур мікрмаси з подальшим встановленням їх регенеративного потенціалу при змодельованому пошкодженні кісткової тканини. Додатково оцінено переваги культивування клітин в карбомерному гідрогелі та продемонстровано високий відновлювальний потенціал таких трансплантатів на моделі критичної ішемії нижніх кінцівок. Особливої уваги заслуговують результати дослідження впливу змодельованої оваріоектомією дисфункції ніші на морфо-функціональні характеристики ММСК жирової тканини.

У розділі 4 автором наведена детальна характеристика культур ендотеліальних прогеніторів з аорти мишей та підтверджено критерії їх відповідності за морфологією, імунофенотипом та здатністю до диференціювання в зрілі ендотеліоцити на специфічних субстратах росту. На моделі критичної ішемії кінцівок у мишей за допомогою морфологічних та інструментальних методів автор встановлює механізми реалізації регенеративного потенціалу ендотеліальних прогеніторних клітин, що проявляються відновленням перфузії ішемізованих тканин, зменшенням запалення, апоптозу, збереженням функції кінцівок.

Розділ 5 дисертації присвячений характеристиці стовбурових клітин з міокарда миші та людини. Спочатку наведено результати гістологічного дослідження серця, як джерела клітин, далі в порівняльному аспекті описано морфологічні характеристики первинних культур клітин-попередників з різних відділів серця миші та людини, а також встановлено імунофенотипічні особливості експресії специфічних маркерів за даними мультипараметричної проточної цитометрії, що, загалом, характеризує високий методологічний рівень цього фрагменту досліджень.

У розділі 6 здобувач наводить детальні морфо-функціональні характеристики ММСК з плаценти та демонструє доклінічні результати встановлення механізмів реалізації регенеративного потенціалу цих клітин на моделі ішемічного пошкодження серця в мишей. В заключній частині наведено результати клінічного випробування, в якому за даними ехокардіографії та анкетування пацієнтів за критеріями якості життя продемонстровано безпеку та ефективність інтраміокардіальної трансплантації ММСК плаценти в лікуванні хворих з ішемічною кардіоміопатією, що є практичним підсумком експериментальної частини роботи.

Розділи роботи проілюстровані 120 рисунками і 11 таблицями з належними підписами та позначеннями. Статистично опрацьовані числові дані візуалізовано у вигляді стовпчикових та блокових діаграм, які суттєво полегшують аналіз груп порівняння. Для наочності результати проточної цитометрії подано у вигляді пікових та точкових гістограм, що підтверджує



належну кількість та достовірність отриманих первинних даних, коректну їх подальшу обробку за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення.

Мікрофотографії цитологічних та гістологічних препаратів, які ілюструють отримані результати, наведені у високій роздільній здатності з належним відображенням масштабних шкал або зазначенням збільшення мікроскопа, за необхідності зроблено актуальні додаткові позначення. У підписах до рисунків чітко та інформативно наведено їх назву, основні складові елементи, зазначено статистичну достовірність між групами порівняння, розшифровано усі символи. Нумерацію та посилання на рисунки і таблиці у тексті оформлено за загальноприйнятими для наукових робіт стандартами.

Наприкінці кожного розділу автор наводить коротке узагальнення отриманих результатів, а також посилання на список цитованих джерел, де зазначено власні публікації з висвітленими основними науковими положеннями відповідного розділу.

У розділі "Аналіз та узагальнення результатів дослідження" автор структуровано, відповідно до розділів власних досліджень, проводить системний аналіз отриманих результатів, їх детальне порівняння з відомими даними інших дослідників. Узагальнюючи результати, автор робить лаконічні підсумки по кожному підрозділу, які органічно вбудовані в загальну концепцію роботи. Загалом, текст дисертації в усіх розділах викладено грамотно, з дотриманням належного наукового стилю, відповідні підрозділи огляду літератури, власних досліджень та обговорення результатів доповнюють один одного.

Висновки у кількості 10 положень логічно підсумовують наведені результати, сформульовані чітко, лаконічно, з необхідним числовим та статистично достовірним підтвердженням та повністю відповідають поставленим завданням. Перед висновками автор визначає ключову концепцію роботи, що полягає в з'ясуванні фундаментальних механізмів реалізації регенеративного потенціалу соматичних стовбурових клітин різного походження та обґрунтуванні необхідності визначення та дотримання критеріїв належної їх якості, що визначатиме безпеку та ефективність подальшого клінічного застосування клітинної терапії

Список цитованих джерел містить бібліографічні посилання на 416 наукових праць (396 з яких латиницею), наведених в алфавітному порядку прізвищ перших авторів, та оформлений за стандартом цитування в галузі медицини Vancouver Style згідно з Додатком 3 до наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 "Про затвердження Вимог до оформлення дисертації".

У додатках в повному обсязі наведено список опублікованих праць за темою дисертації із зазначенням особистого внеску здобувача у праці, опубліковані у співавторстві; відомості про апробацію результатів; перелік

нововведень, зареєстрованих технологій, копії актів впровадження; а також зведені таблиці із переліком моноклональних антитіл, використаних для діагностичних панелей мультипараметричного імунофенотипування субпопуляцій соматичних стовбурових та прогеніторних клітин миші та людини, що буде актуальним для практичного використання результатів роботи іншими дослідниками.

### **Відомості щодо відсутності порушень академічної доброчесності**

За результатами аналізу роботи встановлено, що автор повністю дотримувався належних етичних принципів академічної доброчесності щодо недопущення академічного плагіату, фабрикації та фальсифікації результатів наукових досліджень та їх публікацій. Відсутність фабрикації та фальсифікації вихідних даних експериментів підтверджена актом перевірки первинної документації за темою дисертаційної роботи експертною комісією ДУ "Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України" (від 14.07.2023 р.). Відсутність плагіату та унікальність оригінального тексту дисертаційної роботи засвідчена експертним висновком про перевірку на наявність академічного плагіату Комісії по запобіганню та виявленню плагіату ДУ "Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України" (від 05.10.2023 р.). В рамках клінічної частини дослідження отримано усі необхідні дозволи МОЗ України на виготовлення препаратів стовбурових клітин та проведення клінічних випробувань. Усі викладені у дисертації Кирика В. М. наукові положення належать автору, а згадування в розділах ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

### **Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації**

Дисертаційна робота Кирика В. М. за своїм обсягом, оформленням та змістом повністю відповідає належним вимогам до дисертаційних робіт, що подаються на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Проте, варто зазначити окремі зауваження:

1. У розділі 2 наведено досить детальний опис використаних матеріалів та методів дослідження, що підтверджує особисту участь автора у їх виконанні, але дещо переобтяжує за обсягом цю частину роботи.

2. Деякі рисунки досить великі за розмірами і в поєднанні з підписами займають усю сторінку, що ускладнює їх сприйняття окремо від супровідного тексту.

Важливо, що наведені зауваження жодним чином не впливають на наукову цінність роботи, новизну отриманих результатів та їх практичне значення, а мають лише рекомендаційний характер.

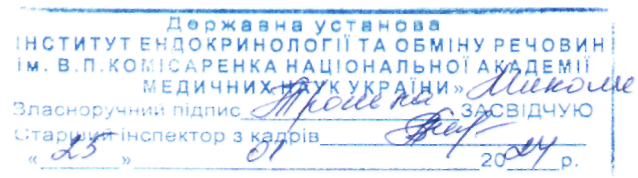
У форматі наукової дискусії з автором можуть бути обговорені такі питання:

1. Які імунофенотипічні маркери стовбурових клітин можна вважати основними для їх ідентифікації методами проточної цитометрії та імуноцитохімії?
2. Які механізми лежать в основі протизапальних ефектів стовбурових клітин?
3. Чим, на думку дисертанта, визначається вибір оптимального способу трансплантації клітинного препарату?

**Висновок щодо відповідності дисертації належним вимогам, які висуваються до робіт на здобуття наукового ступеня доктора наук**

Дисертаційна робота Кирика Віталія Михайловича "Патогенетичні механізми реалізації регенеративного потенціалу соматичних стовбурових клітин з урахуванням критеріїв їх якості та ефективності" є завершеною науковою працею, в якій отримані цілком нові науково обґрунтовані результати та наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної проблеми в галузі патологічної фізіології щодо встановлення механізмів реалізації регенеративного потенціалу соматичних стовбурових клітин різного походження, на підставі чого автором визначено концепцію оцінки критеріїв якості стовбурових клітин, яка дозволить підвищити безпеку та ефективність клітинної терапії при пошкодженнях різних типів тканин та органів.

За своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичною цінністю та практичним значенням, обсягом наведених результатів та ступенем обґрунтованості висновків, дисертація повністю відповідає вимогам п.7-9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 року № 1197, а її автор, Кирик Віталій Михайлович, безсумнівно, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – Патологічна фізіологія (222 -- Медицина) в галузі знань 22 – Охорона здоров'я.



Офіційний опонент

директор ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України" академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор



*Тронько*

Микола ТРОНЬКО