

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Ректор закладу вищої освіти  
Буковинського державного  
медичного університету,  
професор Ігор ГЕРУШ  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 р.



## **ВИСНОВОК**

**про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів  
дисертації Кирика Віталія Михайловича на тему  
"Патогенетичні механізми реалізації регенеративного потенціалу соматичних  
стовбурових клітин з урахуванням критеріїв їх якості та ефективності", що  
представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук у галузі  
знань 22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю  
222 "Медицина" (спеціалізація 14.03.04-патологічна фізіологія)**

Комісія, створена згідно з Наказом ректора про введення в дію рішень Вченої ради Буковинського державного медичного університету МОЗ України (наказ № 454-Адм від 05.10.2023 р.), у складі: завідувача кафедри фізіології ім. Я. Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора Ткачук Світлани Сергіївни (рецензент), завідувача кафедри патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора Рогового Юрія Євгеновича (рецензент) та професора кафедри дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора Левицької Світлани Анатоліївни (рецензент), проаналізувала результати виконання індивідуального плану наукових досліджень здобувачем наукового ступеня доктора медичних наук Кириком Віталієм Михайловичем, кандидатом медичних наук, старшим науковим співробітником, завідувачем лабораторії клітинних та тканинних культур Інституту генетичної та регенеративної медицини ДУ "Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України", ознайомила з текстом дисертації та опублікованими науковими статтями й тезами за темою дисертації, висновком Комісії з питань біоетики (протокол № 1 від 26.06.2023 р.) та актом перевірки первинної документації за темою дисертаційної роботи (від 14.07.2023 р.) експертною комісією ДУ "Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН

України", а також заслухала доповідь здобувача у вигляді презентації дисертаційної роботи на фаховому семінарі та відповіді здобувача на запитання учасників фахового семінару.

### **Обґрунтування обраної теми дисертації**

Потреба в сучасних технологіях регенеративної медицини в Україні та світі вкрай актуальна, що засвідчується десятками тисяч пацієнтів із різноманітними важкими захворюваннями. Відомо, що захворювання серцево-судинної, центральної нервової системи та опорно-рухового апарату посідають провідні місця за показниками інвалідизації та смертності серед працездатного населення, а в останні роки вони все частіше уражують людей молодшого віку, що обумовлює ще більш ранню втрату працездатності. Відтак, надії учених на подолання необоротних змін у тканинах та органах внаслідок старіння чи перенесеного захворювання та інвалідизації на сьогодні пов'язані з потенціалом стовбурових клітин.

Терапевтичні ефекти стовбурових клітин реалізуються завдяки високому потенціалу проліферації та диференціювання, а також вираженими протизапальними та імуномодулюючими властивостям. Регенеративний потенціал стовбурових клітин дорослого організму вже застосовується у лікуванні понад 100 тяжких хвороб, таких як розсіяний склероз, хвороба Крона, остеоартроз, ішемічна хвороба серця, кардіоміопатії, цироз печінки, вірусні гепатити, COVID-19 та ін.

Проте, розробка і впровадження лікарських засобів передової терапії на основі стовбурових клітин для клінічного застосування є досить тривалим, складним і багатоетапним процесом із обов'язковим дотриманням низки критеріїв якості, обов'язкових до перевірки на кожному з етапів виготовлення, дослідження, зберігання та застосування клітинних трансплантатів для забезпечення необхідного очікуваного терапевтичного ефекту та недопущення побічних реакцій. Оскільки успіх клітинної терапії визначається, насамперед, якістю стовбурових клітин, визначення патогенетичних механізмів реалізації їх регенеративного потенціалу та розробка додаткових критеріїв безпеки клітинних препаратів з урахуванням особливостей донора і реципієнта є надзвичайно важливими.

Виходячи із вищезазначеного, дисертаційна робота Кирика В. М. "Патогенетичні механізми реалізації регенеративного потенціалу соматичних стовбурових клітин з урахуванням критеріїв їх якості та ефективності", що присвячена з'ясуванню механізмів реалізації регенеративного потенціалу соматичних стовбурових клітин різного походження, які відповідають належним критеріям якості та ефективності, для підвищення безпеки клітинної

терапії, є актуальною, своєчасною і представляє безумовну цінність для патологічної фізіології, регенеративної медицини та геронтології.

**Ступінь обґрунтованості положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота викладення в опублікованих працях**

Дисертація Кирика Віталія Михайловича ґрунтується на експериментальних доклінічних та клінічних дослідженнях і виконана на сучасному методичному рівні.

Як головну мету дисертаційної роботи автор визначив з'ясування механізмів реалізації регенеративного потенціалу соматичних стовбурових клітин різного походження, які відповідають належним критеріям якості та ефективності, що дозволить підвищити безпеку клітинної терапії.

Для її реалізації було визначено пріоритетні завдання:

1. Встановити ключові критерії якості та відповідності соматичних стовбурових клітин з жирової тканини, плаценти, серця та судин за характеристиками культур *in vitro*.
2. Встановити загальні доклінічні критерії ефективності соматичних стовбурових клітин при трансплантації на моделях пошкодження тканин *in vivo*.
3. Визначити морфологічні, фенотипічні та функціональні характеристики ММСК жирової тканини в нормі та в умовах дисфункції ніші.
4. З'ясувати умови та механізми реалізації регенеративного потенціалу тривимірних культур мікрмаси ММСК жирової тканини при пошкодженні кісток.
5. Встановити умови та механізми реалізації регенеративного потенціалу тривимірних культур ММСК жирової тканини в гідрогелі при ішемічному пошкодженні м'яких тканин кінцівок.
6. Встановити умови та механізми реалізації регенеративного потенціалу ендотеліальних прогеніторів при ішемічному пошкодженні м'яких тканин кінцівок.
7. З'ясувати вікові та анатомічні особливості фенотипічних та функціональних характеристик прогеніторних клітин міокарда *in vitro*.
8. Встановити умови забезпечення належних функціональних критеріїв відповідності культур прогеніторних клітин міокарда *in vitro*.
9. Визначити умови та механізми реалізації регенеративного потенціалу ММСК плаценти при ішемічному пошкодженні міокарда.
10. Обґрунтувати практичну доцільність дотримання стандартизованих критеріїв комплексної оцінки якості та ефективності реалізації

регенеративного потенціалу соматичних стовбурових клітин на доклінічному етапі.

Мета роботи сформульована науково та методично правильно, завдання логічно слідує із мети дослідження, конкретні, чітко поставлені.

Об'єктом дисертаційного дослідження є регенеративний потенціал соматичних стовбурових клітин; предмет дослідження включав патогенетичні механізми реалізації регенеративного потенціалу соматичних стовбурових клітин різних типів за умови дотримання належних критеріїв якості та ефективності.

Для досягнення мети та виконання завдань роботи були використані сучасні високотехнологічні методи досліджень, які виконані на метрологічно повіреній апаратурі. Культури стовбурових клітин досліджували *in vitro* за морфологічними характеристиками, проліферативною активністю, здатністю до колонієутворення, потенціалом до спрямованого диференціювання; імунофенотипували методами проточної цитометрії та імуноцитохімії, а також проводили тривимірне культивування. За допомогою гістологічних (морфометрія), імунологічних (імуногістохімія), інструментальних (електрокардіографія, лазерна доплерівська флоуметрія) та функціональних (толерантність до фізичного навантаження) методів валідовано експериментальні моделі та встановлено доклінічні терапевтичні ефекти клітинної терапії *in vivo* при пошкодженні кісткової тканини, критичній ішемії кінцівок, кардіоміопатії в мишей ліній FVB, CBA/Ca та трансгенних FVB-Cg-Tg(GFPU)5Nagy/J. Для моделювання умов пошкодження ніші стовбурових клітин жирової тканини вперше використана модель оваріоектомії. У ході пілотного клінічного дослідження пацієнтам з ішемічною кардіоміопатією проводили інтраміокардіальну трансплантацію стовбурових клітин плаценти людини з оцінкою фракції викиду та регіонарної скоротливості міокарда методом speckle-tracking-ехокардіографії, а також якості життя за опитувальниками. Вибір та об'єм використаних методів досліджень, одержані за їх допомогою результати достатні для реалізації мети і поставлених завдань і дають можливість обґрунтувати основні наукові положення і висновки роботи.

Дисертаційне дослідження проведене в рамках виконання планових науково-дослідних робіт ДУ "Інститут генетичної та регенеративної медицини 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). Частина результатів дослідження отримана автором в процесі виконання НДР "Встановлення морфофункціональних властивостей мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини в оваріоектомованих мишей різного віку" (№ держреєстрації 0118U100249); проекту GP/F44/057 "Характеристика субпопуляцій мультипотентних клітин плаценти для потреб регенеративної медицини" по гранту Президента України для підтримки наукових досліджень молодих учених; проектів № 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" по грантах Українського науково-технологічного центру; проекту №55952 "Розробка критеріїв біобезпеки стовбурових клітин жирової тканини" по гранту Президента України докторам наук для здійснення наукових досліджень. Окремі результати дисертаційної роботи увійшли до циклу робіт "Новітні методи застосування стовбурових клітин і біоінженерних технологій у регенеративній медицині", удостоєного Національної премії України ім. Бориса Патона за 2021 р. Дисертаційна робота була запланована на засіданні Вченої ради ДУ "Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України" (протокол № 6 від 6 липня 2015 р.) та, враховуючи розширений обсяг проведених досліджень, обґрунтовано перезатвердження теми (протокол №1 від 31.01.2022 р.), яка повністю відповідає змісту роботи.

Вагому наукову новизну результатів, котрі були одержані здобувачем, відзначає той факт, що дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням, в якому наведено теоретичне узагальнення та обґрунтування вирішення наукової проблеми, яка полягає у встановленні патогенетичних механізмів реалізації регенеративного потенціалу соматичних стовбурових клітин різного походження з врахуванням їхніх критеріїв якості та ефективності застосування.

У дисертаційній роботі вперше встановлений патогенез особливостей реалізації регенеративного потенціалу соматичних стовбурових клітин різного походження із врахуванням критеріїв якості та доклінічної ефективності при пошкодженні кісткової, м'язової тканини та серцево-судинної системи. Вперше встановлені комплексні цитометричні, культуральні, морфологічні та функціональні критерії якості соматичних стовбурових клітин жирової тканини, плаценти, міокарда та ендотеліальних прогеніторів, а також їх вплив на реалізацію регенеративних ефектів.

Здобувачем встановлено, що забезпечення якості соматичних стовбурових клітин різного походження потребує врахування відповідності їх

морфофункціональних та імунофенотипічних характеристик, потенціалу спрямованого диференціювання, проліферативної та клоногенної активності, життєздатності клітин залежно від їх типу, походження, віку донора, технології виділення, умов та тривалості культивування *in vitro*.

Автором уперше показано переважання проліферативного потенціалу та питомої швидкості приросту популяції клітин культури мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової клітковини над аналогічними параметрами культур кісткового мозку. Доведено, що моделювання дисфункції ніші стовбурових клітин жирової тканини шляхом оваріоектомії мишей молодого віку, збільшує час подвоєння популяції, знижує потенціал до колонієутворення та остеогенного диференціювання, а також посилює адипогенез в культурі *in vitro*.

Уперше встановлено, що спрямоване диференціювання трансплантатів мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової клітковини в остеогенному напрямку в умовах тривимірного культивування методом мікрмаси сприяє регенерації пошкодженої кісткової тканини шляхом заміщення втрачених структур кістки, а морфологічні показники її відновлення перевищують ефекти трансплантатів мікрмаси без попереднього диференціювання.

На моделі критичної ішемії кінцівок у мишей вперше доведено здатність до васкуляризації в організмі реципієнта трансплантатів гідрогелів з карбомеру 974P, заселених мультипотентними мезенхімальними стромальними клітинами жирової тканини, підвищення виживання клітин, покращення перфузії та морфофункціонального стану пошкодженої м'язової тканини та встановлено механізми таких позитивних ефектів. На цій же моделі встановлено відновлення перфузії ішемізованих тканин та покращення гістологічних показників м'язової тканини завдяки реалізації регенеративного потенціалу ендотеліальних клітин-попередників з аорти. Вперше продемонстровано вплив субстратів росту Matrigel та фібронектину на експресію специфічних маркерів ендотеліальними прогеніторними клітинами з аорти мишей для реалізації проангіогенних терапевтичних ефектів.

Уперше показана відмінність морфологічних та імунофенотипічних характеристик прогеніторних клітин, отриманих із вушка передсердя та зі стінок шлуночків, а також відмінності у їх проліферативному потенціалі. Встановлено, що збільшення віку донора тканини міокарда супроводжується зменшенням проліферативної та скоротливої активності культур стовбурових клітин серця *in vitro*. Також уперше з'ясовано, що для належної експресії тропоніну I, VEGFR-2 і CD31 *in vitro* необхідна наявність кардіотрофіну, як

ростового фактора, та послідовна зміна полі-Д-лізину і фібронектину, як субстратів росту.

Дослідження регенеративних ефектів мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин плаценти на моделі ішемічної кардіоміопатії при міграції в осередок пошкодження вперше встановило пригнічення запалення, запобігання процесам апоптозу, покращення морфологічних та функціональних показників міокарда. Уперше проведене автором пілотне клінічне випробування інтраміокардіальної трансплантації стовбурових клітин плаценти людини в комплексному лікуванні пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією підтвердило безпеку цієї методики та її ефективність щодо відновлення скоротливої функції серця, зменшення симптомів серцевої недостатності.

Достатня кількість спостережень, дані яких були опрацьовані з використанням сучасних методів варіаційної статистики, дозволяє вважати отримані результати достовірними, що підтверджено графічними та числовими даними у рисунках та таблицях рукопису дисертації.

Розглядаючи особистий внесок дисертанта, необхідно підкреслити, що автором спільно з науковим консультантом обрано і обґрунтовано ідею та тематику дисертаційної роботи, особисто проведено аналіз літературних джерел відповідно до сучасних уявлень про патофізіологію та терапевтичний потенціал стовбурових клітин різних типів; сформульовано мету, основні завдання роботи, визначено репрезентативний обсяг експериментальних досліджень та комплекс сучасних високотехнологічних методів для їх проведення. Автором розроблено дизайн досліджень, сформовано групи піддослідних тварин, організовано і проведено основну частину експериментів. На основі статистичної обробки та аналізу отриманих даних, проведено наукову інтерпретацію та узагальнення результатів, а також сформульовано висновки і розроблено концепцію доклінічних критеріїв якості та безпеки препаратів соматичних стовбурових клітин різного походження. Автором визначено основні положення наукової новизни дисертаційної роботи, її теоретичне та практичне значення для фундаментальної науки та клінічної медицини. Самостійно та у співавторстві підготовлені до друку наукові статті та матеріали доповідей.

Матеріали дисертації відображені у 31 статті у вітчизняних та іноземних наукових журналах, 2 статтях у тематичних збірниках, розділі в колективній монографії, 16 тезах доповідей у матеріалах вітчизняних і міжнародних наукових конференцій та конгресів. Серед опублікованих статей 20 у виданнях, які були включені до Переліку фахових видань МОН України, 18 індексуються в Scopus, 10 індексуються у Web of Science, 9 – у виданнях, віднесених до кuartилів Q1-Q2, та 3 – у виданнях, віднесених до кuartилю Q3. За

результатами досліджень отримано 5 патентів на корисну модель, оформлено 6 нововведень та зареєстровано 2 технології. Отже, рівень викладення основного змісту дисертації в опублікованих працях цілком відповідає загальноприйнятим вимогам та об'єктивно і повно відображає головні наукові положення, які виносяться на офіційний захист.

Безпосередній особистий внесок здобувача до наукових публікацій такий:  
**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Кирик ВМ, Бутенко ГМ. Стволовые клетки из жировой ткани: основные характеристики и перспективы клинического применения в регенеративной медицине. Журн АМН України. 2010; 16(4):576-604. *(Фахове видання). (Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, порівняльний аналіз та узагальнення матеріалів, написання статті).*
2. Кучук ОВ, Цупиков ОМ, Кирик ВМ. Культивирование и направленная остеогенная дифференцировка мультипотентных стромальных клеток костного мозга в культуре микромассы. Проблемы остеологии. 2010; 13(4):36-41. *(Фахове видання). (Здобувачем проведено виділення та характеристика стовбурових клітин, інтерпретація отриманих результатів, оформлення статті).*
3. Бутенко ГМ, Кирик ВМ. Регенеративная медицина и стволовые клетки – проблемы и решения. Журн АМН України. 2011; 17(1):62-66. *(Фахове видання). (Здобувачем проведено пошук та опрацювання літературних джерел, порівняльний аналіз та узагальнення матеріалів, написання статті).*
4. Shablii V, Kuchma M, Kyryk V, Onishchenko G, Tsupykov O, Klymenko P, Kuchuk O, Gabrielyan A, Domanskiy T, Onischenko V, Lukash L, Lobyntseva G. Mesenchymal stromal cells from native and cryopreserved human placenta: phenotype, multipotency and in vivo migration potential. Problems of Cryobiology and Cryomedicine. 2012; 22(2):157-160. *(Фахове видання). (Здобувачем проведено фенотипування стовбурових клітин, інтерпретація результатів, редагування статті).*
5. Шаблій ВА, Кучма МД, Кирик ВМ, Онищенко ГМ, Цупиков ОМ, Клименко ПП, Арешков ПО, Кучук ОВ, Лукаш ЛЛ, Лобинцева ГС. Фенотип і міграційний потенціал мультипотентних мезенхімних стромальних клітин з нативної та кріоконсервованої плаценти людини. Biotechnologia Acta. 2012; 5(5):34-44. *(Фахове видання). (Здобувачем проведено моделювання кардіоміопатії, фенотипування та трансплантацію стовбурових клітин, статистичний аналіз, інтерпретацію результатів, редагування статті).*
6. Шаблій ВА, Кучма МД, Кирик ВМ, Онищенко ГМ, Цупиков ОМ, Клименко ПП, Арешков ПО, Кучук ОВ, Салютін РВ, Лукаш ЛЛ,



- Лобинцева ГС. Вплив мезенхімальних стромальних клітин з нативної та кріоконсервованої плаценти людини на деякі морфо-функціональні особливості міокарда у мишей з кардіоміопатією. Вісник невідкладної і відновної медицини. 2012; 13(1):133-138. *(Фахове видання). (Здобувачем проведено моделювання кардіоміопатії, фенотипування та трансплантацію стовбурових клітин, статистичний аналіз, інтерпретацію результатів, редагування статті).*
7. Kuchuk OV, Kyryk VM. Stepwise differentiation of multipotent cells from murine adipose tissue in osteogenic direction. Problems of Cryobiology and Cryomedicine. 2012; 22(2):161-164. *(Фахове видання). (Здобувачем проведено виділення та характеристику стовбурових клітин, інтерпретацію отриманих результатів).*
  8. Поляченко ЮВ, Запольська КМ, Салютін РВ, Кучук ОВ, Кирик ВМ, Клименко ПП, Онищенко ГМ, Шаблій ВА. Перспективи застосування алогенних мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин для захисту жирових трансплантатів від резорбції. Клінічна хірургія. 2013; 2:60-63. *(Фахове видання, індексація в Scopus). (Здобувачем проведено характеристику та трансплантацію стовбурових клітин, статистичний аналіз даних).*
  9. Kyryk VM. Phenotyping and sorting of murine bone marrow haematopoietic stem cells using flow cytometry. Biotechnologia Acta. 2014; 7(6):51-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.15407/biotech7.06.051> *(Фахове видання). (Здобувачем проведено фенотипування стовбурових клітин, аналіз та інтерпретацію результатів, написання статті).*
  10. Shablii VA, Kuchma MD, Kyryk VM, Svitina HM, Shablii YuM, Lukash LL, Lobintseva GS. Mesenchymal and trophoblast immunophenotype of multipotent stromal cells from human placenta. Biopolymers and Cell. 2014; 30(2):118-121. DOI: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000889> *(Фахове видання, індексація в Scopus). (Здобувачем проведено фенотипування стовбурових клітин, аналіз та інтерпретацію результатів, редагування статті).*
  11. Квитницкая-Рыжова ТЮ, Клименко ПП, Хаблак ГВ, Парамонова ГИ, Кирик ВМ. Структурные изменения миокарда при моделировании кардиомиопатии и ее коррекции с помощью стволовых клеток у животных разного возраста. Світ медицини та біології. 2014; 4(47):130-134. *(Фахове видання). (Здобувачем проведено моделювання кардіоміопатії, виділення, характеристику та трансплантацію стовбурових клітин).*
  12. Kuchma MD, Kyryk VM, Svitina HM, Shablii YuM, Lukash LL, Lobintseva GS, Shablii VA. Comparative analysis of the hematopoietic progenitor cells from placenta, cord blood, and fetal liver, based on their immunophenotype. BioMed

- Res Int, 2015; 2015:418752. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/418752> (Індексція в Scopus та WoS, кuartиль Q2). (Здобувачем проведено фенотипування стовбурових клітин, оформлення та редагування статті).
13. Tsupukov O, Kyryk V, Ustymenko A, Yatsenko K, Butenko G, Skybo G. Effect of transplantation of adipose-derived multipotent mesenchymal stromal cells on the nervous tissue and behavioral responses in a mouse model of periventricular leukomalacia. Cell Organ Transpl. 2015; 3(1):68-73. DOI: <https://doi.org/10.22494/COT.v3i1.22> (Фахове видання). (Здобувачем проведено виділення, фенотипування та трансплантацію стовбурових клітин, інтерпретацію отриманих результатів).
14. Tsupukov O, Ustymenko A, Kyryk V, Smozhanik E, Yatsenko K, Butenko G, Skibo G. Ultrastructural study of mouse adipose-derived stromal cells induced towards osteogenic direction. Microsc Res Tech. 2016; 79(6), 557-564. DOI: <https://doi.org/10.1002/jemt.22670> (Індексція в Scopus та WoS, кuartиль Q1). (Здобувачем проведено виділення та характеристику стовбурових клітин, аналіз отриманих результатів, редагування статті).
15. Svitina H, Kyryk V, Skrypkina I, Kuchma M, Bukreieva T, Areshkov P, Shablii Yu, Klymenko P, Garmanchuk L, Ostapchenko L, Lobintseva G, Shablii V. Placenta-derived multipotent cells have no effect on the size and number of DMH-induced colon tumors in rats. Experimental and Therapeutic Medicine. 2017; 14(3):2135-2147. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4792> (Індексція в Scopus та WoS, кuartиль Q3). (Здобувачем проведено фенотипування стовбурових клітин, інтерпретацію отриманих результатів, редагування статті).
16. Tsupukov O, Lushnikova I, Ustymenko A, Kyryk V, Nikandrova Y, Patseva M, Yatsenko K, Butenko G, Skibo G. Protective effects of adipose-derived multipotent mesenchymal stromal cells of mice on periventricular leukomalacia model in vitro. Cell Organ Transpl. 2017; 5(1):28-32. DOI: <https://doi.org/10.22494/cot.v5i1.66> (Фахове видання). (Здобувачем проведено виділення та фенотипування стовбурових клітин, інтерпретацію отриманих результатів).
17. Kyryk V, Kuchuk O, Mamchur A, Ustymenko A, Lutsenko T, Tsupukov O, Yatsenko K, Skibo G, Bilko D, Bilko N. 3D culture of murine adipose-derived multipotent mesenchymal stromal cells in hydrogel based on carbomer 974P. Cell Organ Transpl. 2018; 6(2):195-201. DOI: <https://doi.org/10.22494/cot.v6i2.91> (Фахове видання). (Здобувачем проведено виділення, характеристику та трансплантацію стовбурових клітин, статистичний аналіз даних, інтерпретацію отриманих результатів, оформлення статті).

18. Ustymenko A, Kyryk V, Lutsenko T, Tsuprykov O, Butenko G. Morphofunctional properties of adipose-derived multipotent mesenchymal stromal cells in vitro in ovariectomized mice of different ages. *Cell Organ Transpl.* 2019; 7(2):158-167. DOI: <https://doi.org/10.22494/cot.v7i2.102> (Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus). (Здобувачем проведено моделювання оваріоектомії, виділення та характеристику стовбурових клітин, аналіз та інтерпретацію отриманих результатів, оформлення статті).
19. Lykhmus O, Koval L, Voytenko L, Uspenska K, Komisarenko S, Deryabina O, Shuvalova N, Kordium V, Ustymenko A, Kyryk V, Skok M. Intravenously injected mesenchymal stem cells penetrate the brain and treat inflammation-induced brain damage and memory impairment in mice. *Front Pharmacol.* 2019;10:355. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00355> (Індексація в Scopus та WoS, кuartиль Q1). (Здобувачем проведено виділення та характеристику стовбурових клітин, аналіз та інтерпретацію отриманих результатів, редагування статті).
20. Shablii V, Kuchma M, Svitina H, Skrypkina I, Areshkov P, Kyryk V, Bukreeva T, Nikulina V, Shablii Iu, Lobyntseva G. High proliferative placenta-derived multipotent cells express cytokeratin 7 at low level. *BioMed Res Int.* 2019; 2019:2098749. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/2098749> (Індексація в Scopus та WoS, кuartиль Q2). (Здобувачем проведено фенотипування стовбурових клітин, аналіз та інтерпретацію отриманих результатів, редагування статті).
21. Golovynska I, Kalmukova O, Svitina H, Kyryk V, Shablii V, Senchylo N, Ostrovska G, Dzerzhynskyi M, Stepanov Yu, Golovynskyi S, Ohulchanskyu T, Liwei Liu, Garmanchuk L, Junle Qu. Morpho-functional characteristics of bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells after activation or inhibition of epidermal growth factor and toll-like receptors or treatment with DNA intercalator cisplatin. *Cytometry Part A.* 2019; 95A:24-33. DOI: <https://doi.org/10.1002/cyto.a.23593> (Індексація в Scopus та WoS, кuartиль Q2). (Здобувачем проведено фенотипування стовбурових клітин, інтерпретацію результатів, редагування статті).
22. Lykhmus O, Kalashnyk O, Koval L, Voytenko L, Uspenska K, Komisarenko S, Deryabina O, Shuvalova N, Kordium V, Ustymenko A, Kyryk V, Skok M. Mesenchymal stem cells or Interleukin-6 improve episodic memory of mice lacking  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors. *Neuroscience.* 2019; 413:31-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.06.004> (Індексація в Scopus та WoS, кuartиль Q2). (Здобувачем проведено виділення та характеристику стовбурових клітин, аналіз та інтерпретацію отриманих результатів, редагування статті).

23. Ivanishev V, Ustymenko A., Kyryk V, Butenko G. Comparative morphometric study of adipose tissue in ovariectomized mice of different ages. *Cell Organ Transpl.* 2020; 8(1):64-69. DOI: <https://doi.org/10.22494/cot.v8i1.108> (Фахове видання кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q3). (Здобувачем проведено моделювання оваріоектомії, аналіз та інтерпретацію отриманих результатів, редагування статті).
24. Yatsenko K, Lushnikova I, Ustymenko A, Patseva M, Govbakh I, Kyryk V, Tsupykov O. Adipose-derived stem cells reduce lipopolysaccharide-induced myelin degradation and neuroinflammatory responses of glial cells in mice. *J Pers Med.* 2020; 10(3): 66. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm10030066> (Індексація в Scopus та WoS, квартиль Q1). (Здобувачем проведено виділення та характеристику стовбурових клітин, аналіз та інтерпретацію отриманих результатів, редагування статті).
25. Rubtsov V, Govbakh I, Ustymenko A, Kyryk V, Tsupykov O. The effects of adipose-derived multipotent mesenchymal stromal cells transplantation on locomotor activity and function of the sciatic nerve in mice with peripheral neuropathy. *Cell Organ Transpl.* 2020; 8(2): 159-165. DOI: <https://doi.org/10.22494/cot.v8i2.111> (Фахове видання кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q3). (Здобувачем проведено виділення та характеристику стовбурових клітин, аналіз та інтерпретацію отриманих результатів, редагування статті).
26. Kyryk V, Ustymenko A. Isolation and phenotyping of cardiac-derived progenitor cells from neonatal mice. *Cell Organ Transpl.* 2021; 9(2):126-133. DOI: <https://doi.org/10.22494/cot.v9i2.125> (Фахове видання кат. А, індексація в Scopus). (Здобувачем проведено виділення та фенотипування стовбурових клітин, статистичний аналіз даних, інтерпретацію отриманих результатів, оформлення статті).
27. Govbakh I, Kyryk V, Ustymenko A, Rubtsov V, Tsupykov O, Bulgakova N, Zavadovskiy D, Sokolowska I, Maznychenko A. Stem cell therapy enhances motor activity of triceps surae muscle in mice with hereditary peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(21):12026. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222112026> (Індексація в Scopus та WoS, квартиль Q1). (Здобувачем проведено виділення та характеристику стовбурових клітин, аналіз та інтерпретацію отриманих результатів, редагування статті).
28. Kyryk V, Kuchuk O, Klymenko P. Regenerative effects of mouse adipose-derived multipotent stromal cells in a micromass graft for the treatment of bone injury model. *Anti-Aging Eastern Europe.* 2022; 1(1):75-86. DOI: <https://doi.org/10.56543/aaeeu.2022.1.1.11> (Здобувачем проведено виділення

та фенотипування стовбурових клітин, моделювання пошкодження та трансплантацію клітин, статистичний аналіз даних, інтерпретацію результатів, оформлення статті).

29. Ustymenko A, Kyryk V, Butenko G. Morphofunctional characteristics of adipose-derived multipotent mesenchymal stromal cells from CBA/Ca mice of different ages in cell culture in vitro. *Cell Organ Transpl.* 2022; 10(1):46-51. DOI: <https://doi.org/10.22494/cot.v10i1.137> (Фахове видання кат. А, індексація в Scopus.). (Здобувачем проведено виділення та фенотипування стовбурових клітин, інтерпретацію результатів, редагування статті).
30. Kyryk V, Ustymenko A, Lutsenko T, Klymenko P, Tsurykov O. Regenerative effects of mouse aortic endothelial cells in a murine model of critical limb ischemia. *Cell Organ Transpl.* 2022; 10(2):90-96. DOI: <https://doi.org/10.22494/cot.v10i2.143> (Фахове видання кат. А, індексація в Scopus). (Здобувачем проведено моделювання пошкодження, фенотипування та трансплантацію клітин, статистичний аналіз даних, інтерпретацію результатів, оформлення статті).
31. Kyryk V, Tsurykov O, Ustymenko A, Govbakh I, Smozhanik E, Butenko G, Skibo G. Age-related ultrastructural changes in spheroids of the adipose-derived multipotent mesenchymal stromal cells from ovariectomized mice. *Front Cell Neurosci.* 2023; 17. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1072750> (Індексація в Scopus та WoS, квартиль Q1). (Здобувачем проведено фенотипування клітин, аналіз даних, інтерпретацію результатів, оформлення статті).

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

32. Кучук ОВ, Цупиков ОМ, Кирик ВМ. Культура мікрмаси мультипотентних стромальних клітин кісткового мозку та можливості її застосування для регенерації кісткової тканини. Тези доп. наук. конф. мол. вчених з міжнар. уч. “Актуальні питання геронтології та геріатрії”, Київ. 2011:25-26. (Здобувачем проведено виділення та характеристику стовбурових клітин, аналіз результатів, написання тез).
33. Сушко ОМ, Кирик ВМ. Юридичні аспекти застосування стовбурових клітин в Україні. Тези доп. наук. конф. мол. вчених з міжнар. уч. “Актуальні питання геронтології та геріатрії”, Київ. 2011:54-55. (Здобувачем проведено опрацювання нормативної документації, написання тез).
34. Kuchuk O, Kyryk V. Osteogenic induction of multipotent stromal cells of mice adipose tissue. 4<sup>th</sup> International IMBG Conference for young scientists “Molecular biology: advances and perspectives”, Kyiv. 2011:166. (Здобувачем проведено виділення та характеристику стовбурових клітин, аналіз результатів, написання тез).

35. Kuchma M, Shablii V, Kyryk V, Onishchenko A, Lobitseva G. Cryopreserved human placental tissue as source of hematopoietic and mesenchymal stem cells. World Cord Blood Congress III "Cord blood transplantation and immunobiology of haematopoietic stem cell transplant", Rome (IT). 2011:171. *(Здобувачем проведено фенотипування стовбурових клітин, аналіз результатів, редагування тез).*
36. Kuchuk O, Tsurykov O, Kyryk V. Cultivation and osteogenic differentiation of murine bone marrow multipotent stromal cells in micromass culture. Abstracts of the World Conference on Regenerative Medicine, Leipzig (DE). 2011. Regenerative Medicine. 2011; 6(6, Suppl. 2):274-276. DOI: <https://doi.org/10.2217/rme.12.16>. *(Здобувачем проведено виділення та характеристику стовбурових клітин, аналіз результатів, написання тез).*
37. Shablii V, Kuchma M, Kyryk V, Onishchenko A, Lukash L, Lobintseva G. Characteristics of hematopoietic and mesenchymal stem cells isolated from cryopreserved human placental tissue. ISSCR 10<sup>th</sup> Annual Meeting, Poster Session Abstracts. Vol. 2. Yokohama (JP). 2012:95. *(Здобувачем проведено фенотипування стовбурових клітин, аналіз результатів, редагування тез).*
38. Безруков ВВ, Бутенко ГМ, Парамонова ГИ, Сыкало НВ, Холин ВА, Олар ВВ, Лабунец ИФ, Кирик ВМ, Родниченко АЕ, Клименко ПП, Балла ИА. Влияние трансплантации стволовых клеток костного мозга на миокардиопатию, вызванную введением изопротеренола. Тези наук.-практ. конф. з міжнар. уч. "Актуальні проблеми регенеративної медицини", Київ. 2012. Журн. НАМН України. 2012; т. 18, додаток:17-18. *(Фахове видання). (Здобувачем проведено моделювання кардіоміопатії, виділення та характеристику стовбурових клітин, аналіз результатів).*
39. Кирик В. Эндотелиальные прогениторные клетки и преэклампсия. Збірник тез наук.-практ. конф. з міжнар. уч. "Клітинні технології в акушерстві, гінекології, неонатології та дитячій неврології", Київ. 2013:13.
40. Shablii V, Kuchma M, Kyryk V, Svitina H, Shablii Yu, Skrypkina I, Lukash L, Lobitseva G. Multipotent trophoblast cells derived from native and cryopreserved human placental tissue. 3<sup>rd</sup> IPLASS Meeting, Granada (ES). 2014:7. *(Здобувачем проведено фенотипування стовбурових клітин, аналіз результатів, редагування тез).*
41. Кирик В, Кучук О, Клименко П. Регенераторний потенціал ММСК жирової клітковини при пошкодженні кісткової тканини у мишей. Матеріали ІІІ міжнар. мед. конгресу "Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України", Київ. 2014:16. *(Здобувачем проведено виділення та характеристику стовбурових клітин, аналіз результатів, написання тез).*

42. Kyryk V, Kuchuk O, Poberezhny P, Mamchur A, Klymenko P, Rybachuk O, Perale G. In vivo survival of murine adipose-derived stem cells in hydrogel composed of carbomer 974P. Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю "Трансплантація – сьогодні, минуле та майбутнє", Київ. 2014:39. *(Здобувачем проведено виділення та характеристику стовбурових клітин, аналіз результатів, написання тез).*
43. Shablii V, Svitina H, Kuchma M, Kyryk V, I Skrypkina, Areshkov P. Placental derived multipotent cells possess trophoblast specific features. Poster abstract book ISSCR 13<sup>th</sup> Annual Meeting, Stockholm (SE). 2015:413. *(Здобувачем проведено фенотипування стовбурових клітин, аналіз результатів, редагування тез).*
44. Кирик В. М., Устименко А. М., Клименко П. П., Кучук О. В. Регенеративний потенціал 3D-культури мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової клітковини на моделі критичної ішемії нижніх кінцівок. Матеріали конференції "Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології – діагностика, профілактика, лікування", Київ. 2015. Кровообіг та гемостаз. 2015; 1-2:94-95. *(Фахове видання) (Здобувачем проведено виділення та характеристику стовбурових клітин, аналіз результатів, написання тез).*
45. Kyryk VM. Advances in stem cells therapy for cardiovascular diseases. Conference Abstracts "Regenerative technologies in modern medicine", Odesa. 2017. Cell Organ Transpl. 2017; 5(1):133. DOI: <https://doi.org/10.22494/cot.v5i1.73> *(Фахове видання).*
46. Кирик ВМ, Устименко АМ, Шаблій ВА, Немтінов ПІ, Руденко СА, Бутенко ГМ, Руденко АВ. Перспективи клітинної терапії серцево-судинних захворювань. Тези доп. наук.-практ. конф. "Інноваційні напрями в генетичній та регенеративній медицині", Київ. 2017. Cell Organ Transpl. 2017; 5(2):257. DOI: <https://doi.org/10.22494/cot.v5i2.79> *(Фахове видання). (Здобувачем проведено характеристику стовбурових клітин, аналіз результатів, написання тез).*
47. Nikulina V, Kuchma M, Bukreieva T, Zahanich I, Kyryk V, Lobintseva G, et al. Cryopreservation of placenta tissue allows isolating viable mesenchymal and hematopoietic stem cells. Abstracts of ISCT 2019 Annual Meeting, Melbourne (AU). 2019. Cytotherapy. 2019; 21(5), S78–S79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.03.485> *(Індексація в Scopus та WoS, квартиль Q1). (Здобувачем проведено фенотипування стовбурових клітин, аналіз результатів, редагування тез).*

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

48. Кучук ОВ, Кирик ВМ. Поэтапная дифференцировка в остеогенном направлении мультипотентных клеток жировой ткани мышечной. Матеріали доп. міні-симпозіума "День стовбурової клітини", Харків. 2012:23-28. *(Здобувачем проведено виділення та характеристику стовбурових клітин, аналіз результатів, редагування статті).*
49. Zusso M, Moro S, Giusti P, Stokes L, eds. Neuroinflammation and its resolution: From molecular mechanisms to therapeutic perspectives. Lausanne: Frontiers Media SA; 2020. 280 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/978-2-88963-854-3> *(Здобувачем проведено характеристику стовбурових клітин, інтерпретацію отриманих результатів, редагування статті).*
50. Габрієлян АВ, Голюк ЄЛ, Домбровський ДБ, Кирик ВМ, Медведєв ВВ, Руденко СА, Шаблій ВА. Новітні методи застосування стовбурових клітин і біоінженерних технологій у регенеративній медицині. Робота, удостоєна Національної премії України ім. Бориса Патона, Київ, 2021 р. [http://www.kdpu-nt.gov.ua/sites/default/files/work\\_files/4\\_referat\\_2.pdf](http://www.kdpu-nt.gov.ua/sites/default/files/work_files/4_referat_2.pdf) *(Здобувачем проведено виділення і характеристику стовбурових клітин жирової тканини, міокарда та плаценти, аналіз та інтерпретацію результатів з трансплантації, оформлення роботи).*
51. Кирик ВМ, Кучук ОВ, Тимченко АМ. Спосіб моделювання пошкодження кісткової тканини у мишей: пат. 60512 Україна. №u2010 13357; заявл. 10.11.2010; опубл. 25.06.2011, бюл. № 12. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=160243> *(Здобувачем розроблено модель, оформлено заявку на патент).*
52. Кирик ВМ, Клименко ПП, Кучук ОВ, Романець ТР, Шаблій ВА. Спосіб моделювання пошкодження міокарда у мишей: пат. 66164 Україна. №u2011 07021; заявл. 03.06.2011; опубл. 26.12.2011, бюл. №24. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=168086> *(Здобувачем розроблено модель, оформлено заявку на патент).*
53. Кирик ВМ, Клименко ПП, Устименко АМ, Луценко ТМ. Спосіб відновлення пошкодженої кісткової тканини у лабораторних тварин: пат. 104927 Україна. №u2015 08531; заявл. 02.09.2015; опубл. 25.02.2016, бюл. № 4. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=220701> *(Здобувачем проведено характеристику та трансплантацію стовбурових клітин, аналіз результатів, оформлено заявку на патент).*
54. Кирик ВМ, Устименко АМ, Луценко ТМ, Калмикова ОО. Спосіб отримання культури експлантів аорти лабораторних тварин: пат. 127428 Україна. №u2018 03317; заявл. 29.03.2018; опубл. 25.07.2018, бюл. № 14. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=24972>



9 (Здобувачем проведено виділення і характеристику стовбурових клітин, оформлено заявку на патент).

55. Кирик ВМ, Устименко АМ, Бутенко ГМ. Спосіб отримання резидентних стовбурових клітин міокарда ссавців: пат. 149486 Україна. №u2021 02518; заявл. 13.05.2021; опубл. 24.11.2021, бюл. № 47. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=27917>

1 (Здобувачем розроблено модель, оформлено заявку на патент).

## Технології

1. Спосіб отримання культури експлантів аорти. Реєстраційна картка технології № 0619U000112. ДУ "Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України". 2018. <https://rkt.ukrintei.ua/view/rkt/02e74f10e0327ad868d138f2b4fdd6f0>
2. Спосіб отримання резидентних стовбурових клітин міокарда ссавців. Реєстраційна картка технології № 0621U000163. ДУ "Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України". 2021. <https://rkt.ukrintei.ua/view/rkt/ba3e9b6a519cfddc560b5d53210df1bd>

У процесі написання рукопису дисертації та підготовки до друку матеріалів публікацій, що висвітлюють дисертаційне дослідження, автор суворо дотримувався принципів академічної доброчесності. Висока унікальність текстових даних та відсутність плагіату підтверджена 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" (максимальний збіг тестування наданих матеріалів з однією роботою складає 7,8 %).

Основні положення дисертаційної роботи пройшли апробацію на наукових конференціях, конгресах і симпозіумах: наукова конференція молодих вчених з міжнародною участю "Актуальні питання геронтології та геріатрії" (Київ, 2011), 4<sup>th</sup> International IMBG Conference for young scientists "Molecular biology: advances and perspectives" (Київ, 2011), World Cord Blood Congress III "Cord blood transplantation and immunobiology of haematopoietic stem cell transplant" (Рим, Італія, 2011), World Conference on Regenerative Medicine, (Ляйпціг, Німеччина, 2011), DiSCUSS Meeting (Дрезден, Німеччина, 2011), International Symposium on Cell Biology jointly with 3<sup>rd</sup> Ukrainian Congress for Cell Biology (Ялта, 2012), міні-симпозіум "День стовбурової клітини" (Харків, 2012), ISSCR 10<sup>th</sup> Annual Meeting (Йокогама, Японія, 2012), науково-практична конференція з міжнародною участю "Актуальні проблеми регенеративної медицини" (Київ, 2012), науково-практична конференція з міжнародною участю "Клітинні технології в акушерстві, гінекології, неонатології та дитячій

неврології" (Київ, 2013), науково-практична конференція та школа з міжнародною участю "Сучасні аспекти геронтології та геріатрії: від теорії до практики" (Київ, 2014), 3<sup>rd</sup> IPLASS Meeting (Гранادا, Іспанія, 2014), III міжнародний медичний конгрес "Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України" (Київ, 2014), науково-практична конференція з міжнародною участю "Трансплантація – сьогодні, минуле та майбутнє" (Київ, 2014), ISSCR 13<sup>th</sup> Annual Meeting (Стокгольм, Швеція, 2015), науково-практична конференція "Регенеративні технології в сучасній медицині" (Одеса, 2017), Yantai International Hi-Tech Cooperation Meeting (Янтай, КНР, 2017), Belt and Road Initiative Development Meeting of Guiyang National Hi-Tech Industrial Development Area (Гуйянґ, КНР, 2017), науково-практична конференція "Інноваційні напрямки в генетичній та регенеративній медицині" (Київ, 2017), науково-практична конференція з міжнародною участю "Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології". 17-ті Данилевські читання (Харків, 2018), Conference of Shandong Medical Association and Clinical Cell Therapy Professional Committee (Янтай, КНР, 2018), ISCT 2019 Annual Meeting (Мельбурн, Австралія, 2019), Southern University of Science and Technology Meeting (Шеньчжен, КНР, 2019), XXII Національний Конгрес кардіологів України (Київ, 2021), науково-практична конференція "Прикладні аспекти сучасної науки в лабораторній діагностиці різних патологічних станів, а також у пацієнтів, що перенесли COVID-19" (Київ, 2021), науково-практична конференція з міжнародною участю "Регенеративні технології в травматології та ортопедії" (Київ, 2021), XXIII Національний Конгрес кардіологів України (Київ, 2022), XXIV Національний Конгрес кардіологів України (Київ, 2023). Обговорення проводилось за участі провідних закордонних та вітчизняних вчених-фахівців у галузі регенеративної медицини, що знайшло відображення у 2 стендових та 13 усних доповідях.

Викладене вище дозволяє оцінити одержані результати, основні наукові положення і висновки, сформульовані у дисертаційній роботі В. М. Кирика, як обґрунтовані і достовірні, які базуються на достатньому фактичному матеріалі та підтвержені сучасним рівнем експериментальних досліджень. Автор демонструє високий рівень наукового підходу до дослідження, уміння планувати, конкретизувати та вирішувати поставлені завдання. Здобувач якісно володіє алгоритмами сучасних наукових методів. Привертає увагу надзвичайно виважений і продуманий дизайн дослідження, ретельний підбір методик, багатогранний підхід до вирішення поставлених задач.

#### **Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.**

Результати проведених досліджень розширюють і поглиблюють сучасні знання щодо концепції оцінки критеріїв якості клітинних препаратів для

доклінічних та клінічних досліджень у регенеративній медицині. Теоретичне значення результатів дисертаційної роботи полягає в тому, що отримані автором на підставі виконаних досліджень результати дозволяють вирішити важливу проблему сьогодення, яка полягає у встановленні механізмів реалізації регенеративного потенціалу соматичних стовбурових клітин різного походження з урахуванням їх критеріїв якості та ефективності при різних моделях патологічних станів.

Здійснені автором розробки та впровадження стандартизованих критеріїв комплексної оцінки якості та регенеративного потенціалу клітинних продуктів на доклінічному етапі є базисними в контексті підвищення безпеки та ефективності їх терапевтичного застосування, обґрунтовують доцільність зберігання відповідного матеріалу в кріобанках із метою збільшення доступності клітинних технологій для пацієнтів і зниження вартості лікування.

Результати дисертаційного дослідження мають неабияке прикладне значення, адже розробка клітинних препаратів та новітніх високотехнологічних підходів до застосування клітинної терапії з вагомою ефективністю лежить в основі покращення комплексного лікування пацієнтів з багатьма тяжкими та невиліковними рутинними методами захворюваннями. Подібні роботи піднімають престиж вітчизняної фундаментальної науки і клінічної медицини та сприяють покращенню ефективності надання медичної допомоги, а також зниженню рівня інвалідизації та смертності працездатного населення, зростанню якості та тривалості життя хворих.

Практичне значення отриманих результатів полягає також в розробці концепції оцінки критеріїв якості клітинних препаратів, технології тривимірного культивування мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин з жирової тканини, ендотеліальних прогеніторів і клітин-попередників з міокарда. Практично цінною є розробка автором протоколів мультипараметричного імунофенотипування методом лазерної проточної цитометрії різних типів соматичних стовбурових клітин для доклінічних та клінічних досліджень. Беззаперечне практичне значення має впровадження моделі пошкодження серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату на малих лабораторних тваринах для оцінки терапевтичного потенціалу стовбурових клітин. Важливе медичне, соціальне і економічне значення має втілення розроблених технологій отримання соматичних стовбурових клітин різних типів за короткий час у необхідній терапевтичній кількості, що дозволять підвищити їх регенеративний потенціал, безпеку та ефективність застосування.

Про важливе практичне значення результатів дослідження свідчить їх впровадження в практичну діяльність наукових підрозділів Інституту

генетичної та регенеративної медицини ДУ "Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М. Д. Стражеска НАМН України", ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України". З врахуванням положень дисертації здобувач був членом робочих груп МОЗ України з розроблення "Ліцензійних умов провадження господарської діяльності банків пуповинної крові, інших тканин і клітин людини" та з питань положень Закону України "Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині". На основі результатів доклінічних досліджень, на базі Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України проведено першу фазу пілотного клінічного випробування з інтраміокардіального застосування мультипотентних стовбурових клітин плаценти "Оцінка ефективності застосування стовбурових клітин міокарда, кісткового мозку, плаценти, жирової тканини та їх комбінацій у лікуванні хворих на ішемічну кардіоміопатію".

#### **Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і основних положень дисертації**

Дисертаційна робота Кирика В. М. побудована за класичною схемою та оформлена згідно з чинними рекомендаціями наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. Дисертація написана професійно, грамотно, гарною літературною мовою з логічним та правильним використанням спеціальної наукової термінології. Робота складається з анотації українською та англійською мовами, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, описів матеріалу та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 120 рисунками і 11 таблицями. Загальний обсяг дисертації – 414 сторінок, основного тексту – 327 сторінок.

У *Вступі* автором викладена актуальність роботи, чітко сформульована мета та завдання дослідження, визначена наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, наведені дані щодо особистого внеску у виконання наукового дослідження, апробації отриманих результатів та публікацій за темою дослідження.

Перший розділ огляду літератури «Характеристика та особливості реалізації регенеративного потенціалу соматичних стовбурових клітин різного походження» складається із 8 підрозділів, викладений на 80 сторінках. У цьому розділі здобувач проводить послідовний критичний аналіз новітніх літературних даних щодо патофізіологічних механізмів реалізації регенеративного потенціалу соматичних стовбурових клітин з жирової клітковини і плаценти, ендотеліальних прогеніторів і тканинспецифічних

стовбурових клітин міокарда. Прицільну увагу автор надав питанню контролю якості клітинних препаратів, зокрема щодо старіння стовбурових клітин та їх ніші в організмі *in vivo* та культурі *in vitro*. Дисертант опрацював сучасні вітчизняні та зарубіжні літературні джерела, ґрунтовний та аргументований аналіз яких засвідчує високий професіоналізм та ерудицію автора.

Другий розділ «**Матеріали та методи дослідження**» викладений на 34 сторінках. У ньому чітко представлено дизайн дослідження, обґрунтований вибір експериментальних моделей, описані методи виділення та культивування стовбурових клітин різного походження; експериментальні *in vivo* моделі ушкодження кісткової, м'язової тканини, міокарда; способи трансплантації стовбурових клітин; методи імуноцитохімії та імуногістохімії, морфологічного дослідження на світловому та електронно-мікроскопічному рівнях; методи функціонального дослідження. Обрані методи дослідження адекватні меті і завданням дослідження, а застосовані методи статистичного аналізу числових даних не викликають сумніву у достовірності висновків роботи.

У **третьому-шостому** розділах автор наводить результати власних експериментальних досліджень зі встановлення характеристик та регенеративного потенціалу ММСК жирової тканини, плаценти, ендотеліальних клітин-попередників та тканиноспецифічних прогеніторів з міокарда. Ця частина дисертаційної роботи викладена на 128 сторінках, ілюстрована 118 рисунками і 10 таблицями. Матеріали розділів власних досліджень за рівнем методичного підходу, ґрунтовності проведеного аналізу і зіставлення отриманих результатів заслуговують високої позитивної оцінки. Характеризуючи в цілому розділи власних досліджень необхідно констатувати, що Кирик В. М. провів глибоке за змістом та значне у науково-практичному сенсі дослідження щодо встановлення патогенетичних механізмів реалізації регенеративного потенціалу соматичних стовбурових клітин різного походження з врахуванням їхніх критеріїв якості та ефективності застосування.

Сьомий розділ «**Аналіз та обговорення результатів дослідження**» викладений на 67 сторінках та є традиційним логічним завершенням дисертаційної роботи. У цьому розділі дисертант досить логічно підбиває підсумок наведених у роботі результатів дослідження, детально, доказово пояснює найбільш важливі факти і положення, співставляє їх із відомими даними вітчизняної та іноземної літератури, доводить актуальність наукової роботи та показує важливість проведених наукових досліджень, подальшу їх перспективу. Окрема увага автора приділена питанням комплексної оцінки доклінічних критеріїв якості, безпеки і ефективності соматичних стовбурових клітин і перспектив трансляції отриманих результатів в клінічну практику.

Ознайомлення з цим розділом дає відчуття цілісності виконаної роботи, високого наукового рівня.

**Висновки** обґрунтовані, конкретні, чіткі, повною мірою висвітлюють проведений комплекс обстеження і отримані результати, відповідають поставленій меті і завданням дослідження і є логічним завершенням дисертаційної роботи. Обґрунтованість і достовірність висновків базуються на достатньо великому фактичному матеріалі, опрацьованому за допомогою адекватних статистичних методів.

**Список використаних джерел** літератури налічує 416 праць (20 – кирилицею, 396 – латиницею), та оформлений за правилами 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". Абсолютна більшість цитованих робіт опублікована впродовж останніх 5-7 років.

Робота містить чотири додатки, в яких наведено список опублікованих наукових праць за темою дисертації із зазначенням особистого внеску здобувача, відомості про апробацію результатів дослідження, перелік патентів, нововведень, технологій, акти впровадження результатів дослідження та перелік моноклональних антитіл для розроблених панелей мультипараметричного імунофенотипування стовбурових клітин.

Слід зазначити, що Комісія з питань біоетики ДУ "Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України", розглянувши матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук Кирика В. М. на тему "Патогенетичні механізми реалізації регенеративного потенціалу соматичних стовбурових клітин з урахуванням критеріїв їх якості та ефективності" та подані дослідником рукопис дисертаційної роботи, протоколи досліджень, копії дозволу на проведення клінічного дослідження МОЗ України та первинної медичної документації учасників дослідження, підтвердила дотримання Кириком В. М. морально-правових норм проведення медичних науково-експериментальних досліджень (протокол № 1 від 26.06.2023 р.), встановивши, що надані для експертизи матеріали дисертаційної роботи обґрунтовані, методи досліджень відповідають сучасним етичним нормам та принципам щодо проведення біомедичних досліджень: Закон України "Про захист тварин від жорстокого поводження"; "Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986 р.); "Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах", затверджений наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України №249 від 01.03.2012; "Загальні етичні

принципи експериментів на тваринах", схвалені V Національним конгресом по біоетиці (Київ, 2013); Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" (1964 р.); "Конвенція про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (1997 р.); "Етичний кодекс ученого України" (2009 р.).

Узагальнюючи дані, наведені в індивідуальних рецензіях затверджених рецензентів, слід відзначити, що на момент проведення публічної презентації наукового дослідження у формі фахового семінару з метою апробації дисертації, принципових зауважень при рецензуванні роботи не виникло, були побажання, які не стосуються суті роботи та не зменшують позитивної оцінки і наукової цінності дисертації в цілому.

1. Актуальність теми доцільно сформулювати більш лаконічно та скоротити.
2. Слід дещо розширити підрозділ "Новизна отриманих результатів", конкретизувати окремі моменти.
3. Необхідно дещо зменшити обсяг першого розділу огляду літератури, щоб привести його у відповідність з обсягом основної частини дисертації.

Під час фахового семінару здобувачем були надані вичерпні відповіді на дискусійні питання.

## **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Кирика Віталія Михайловича на тему "Патогенетичні механізми реалізації регенеративного потенціалу соматичних стовбурових клітин з урахуванням критеріїв їх якості та ефективності", що представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук у галузі знань 22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю 222 "Медицина" (спеціалізація 14.03.04-патологічна фізіологія), є самостійною завершеною науковою працею, в якій наведено нові науково обґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень щодо вирішення науково-практичної проблеми, яка полягала у встановленні патогенетичних механізмів реалізації регенеративного потенціалу соматичних стовбурових клітин різного походження з врахуванням їхніх критеріїв якості та ефективності застосування.

За своїм змістом, актуальністю, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, дотримання принципів академічної доброчесності, обсягом та оформленням дисертаційна робота відповідає паспорту спеціальності, вимогам пп. 7 та 9 "Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17 листопада

2021 року, та рекомендується до розгляду у встановленому порядку у спеціалізованій докторській вченій раді за профілем 222 "Медицина, спеціальність 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Висновок підготовлено за результатами фахового семінару, який відбувся 9 жовтня 2023 року на базі Буковинського державного медичного університету за участі фахівців кафедр фізіології ім. Я. Д. Кіршенבלата, патологічної фізіології, дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології, медичної біології та генетики, клінічної імунології, алергології та ендокринології.

**Рецензенти:**

Завідувач кафедри фізіології ім. Я. Д. Кіршенבלата  
Буковинського державного медичного університету,  
доктор медичних наук, професор



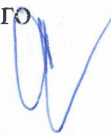
Світлана ТКАЧУК

Завідувач кафедри патологічної фізіології  
Буковинського державного медичного університету,  
доктор медичних наук, професор



Юрій РОГОВИЙ

Професор кафедри дитячої хірургії, отоларингології та  
офтальмології Буковинського державного медичного  
університету, доктор медичних наук, професор



Світлана ЛЕВИЦЬКА