

ВІДГУК

**офіційного опонента, завідувача кафедри фізіології імені Я.Д. Кіршенבלата
Буковинського державного медичного університету,
доктора медичних наук, професора ТКАЧУК Світлани Сергіївни
на дисертаційну роботу Коновалова Сергія Вікторовича на тему:
«Патогенетичне обґрунтування доцільності використання стовбурових
клітин різного походження при терапії гострої ішемії головного мозку
(експериментальне дослідження)», представлену до захисту у спеціалізовану
вчену раду на здобуття ступеня доктора медичних наук зі спеціальності
14.03.04. «Патологічна фізіологія»**

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Незважаючи на пріоритетне положення, яке посіли судинні захворювання головного мозку серед наукових розробок, що проводяться науковцями всього світу, значні фінансові вкладення у вивчення цієї проблеми в економічно розвинених країнах, упродовж останнього десятиліття поширеність цереброваскулярних захворювань зросла вдвічі, у декілька разів перевищуючи смертність від інфаркту міокарда. У більшості країн, у тому числі й в Україні, ця патологія посідає 2-3-тє місце в структурі загальної смертності населення та стає основною причиною інвалідизації і соціальної дезадаптації, що робить її багато в чому визначальною щодо рівня здоров'я і тривалості життя.

В Україні зареєстровано більше 3 млн людей із цереброваскулярними захворюваннями (з них близько 100-120 тис. – з ішемічним інсультом), при цьому 40 % осіб працездатного віку, серед яких щорічно близько 20 тис. стають інвалідами. Незважаючи на зусилля світової наукової спільноти в боротьбі з судинною патологією, кількість гострих порушень мозкового кровообігу продовжує невпинно зростати.

Ситуація ускладнюється тим, що протягом останніх десятиліть спостерігається висока поширеність тригерів цереброваскулярних захворювань, у тому числі – серед молоді. Це ожиріння, інсулінорезистентність, відсутність фізичної активності та неправильне харчування. Значна розповсюдженість з одного

боку, та той факт, що саме гострі порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом найкраще піддаються терапії за умов своєчасно розпочатого лікування з іншого, робить поглиблене дослідження патогенетичних ланок ішемічно-реперфузійних пошкоджень мозку актуальним і перспективним щодо розробки та удосконалення патогенетичних засобів їх корекції. У сучасній регенеративній медицині саме клітинні технології виходять на передові позиції. Стовбуровим клітинам відводять роль інструмента, за допомогою якого можна відновити пошкоджені тканини і скорегувати порушення функцій. При цьому клітинна трансплантація має на меті не лише заміщення структурних елементів організму, а й запуск ендогенних репаративних процесів через активацію власних резидентних клітин-попередників. За останні роки вже проведено понад 7 тисяч успішних клінічних випробувань із застосуванням стовбурових клітин у США, країнах Європи, Японії, Китаї, а загальна кількість пролікованих пацієнтів сягає десятків тисяч, що є беззаперечним доказом безпеки та ефективності клітинної терапії та тканинної інженерії. До 2020 року орієнтовні витрати приватних компаній на клітинні технології становили понад 40 мільярдів доларів, а до 2030 року – сягнуть 180 мільярдів, у тому числі – у терапії ішемічно-реперфузійних ушкоджень нервової системи.– питання

Тому поглиблене вивчення цієї проблеми є актуальним і перспективним напрямком боротьби із цереброваскулярною патологією, що підтверджує актуальність дисертаційного дослідження Коновалова Сергія Вікторовича «Патогенетичне обґрунтування доцільності використання стовбурових клітин різного походження при терапії гострої ішемії головного мозку (експериментальне дослідження)».

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертацію виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт (НДР) Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України за ініціативною темою: «Патогенетичне обґрунтування доцільності

використання стовбурових клітин різного походження при терапії гострої ішемії головного мозку (експериментальне дослідження)» державний реєстраційний номер 0120U101861 та темою кафедри нормальної фізіології: «Встановити критерії прогностичної оцінки когнітивних функцій за параметрами ходьби людини, в експерименті встановити особливості впливу трансплантованих мезенхімальних стромальних клітин на структури мозку при гострій ішемії-реперфузії, дати гістохімічну характеристику та з'ясувати особливості активації нейронів гіпоталамуса під час алкогольної інтоксикації» державний реєстраційний номер 0125U002516. Автор є відповідальним виконавцем обох НДР. Тему дисертації затверджено Вченою радою Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (протокол № 2 від 04.10.2024 року).

Робота виконана на високому науково-методичному рівні. Використані автором методи дослідження сучасні, дозволяють вирішити поставлені завдання, а статистичний аналіз забезпечив достовірність отриманих результатів. Усі наукові положення роботи, висновки та практичні рекомендації обґрунтовані та відповідають меті й завданням дослідження.

За темою дисертації опубліковано 21 статтю у вітчизняних та зарубіжних фахових виданнях, серед них 12 статей – у наукових журналах, що індексуються в наукометричних базах Web of Science та/або Scopus, у тому числі 1 – у виданні, віднесеному до квартилю Q3, та 11 статей – у виданнях квартилю Q4 згідно з показниками Scimago Journal & Country Rank, 7 – у виданнях, включених до Переліку наукових фахових видань України, 2 – у закордонних рецензованих наукових виданнях.

Результати дисертаційного дослідження оприлюднено у 8 наукових доповідях на вітчизняних і міжнародних з'їздах, конгресах, симпозіумах та науково-практичних конференціях, а також представлено у формі стендових та усних доповідей.

Отримано 1 чинний патент України на винахід та оформлено 1 нововведення. У працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал

і основний творчий доробок.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Уперше на моделі неповної глобальної ішемії головного мозку за показником виживання щурів доведено церебропротекторні властивості стовбурових клітин різного походження та лізату мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів. З'ясовано, що найвагоміший нейропротекторний ефект мають мезенхімальні стромальні клітини Вартонових драглів пуповини людини та встановлена їх оптимальна доза при внутрішньовенній трансплантації (10^6 клітин/тварину). Ефективність цих клітин щодо летальності перевищує ефективність препарату цитиколіну (250 мг/кг, внутрішньовенно).

Уперше показано, що за ступенем зменшення неврологічного дефіциту серед досліджених стовбурових клітин та порівняно з цитиколіном найефективнішими є мезенхімальні стромальні клітини, отримані з Вартонових драглів пуповини людини. Водночас, щодо зменшення поведінкових порушень найвища ефективність притаманна цитиколіну, а трансплантація мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із Вартонових драглів пуповини людини, була дещо нижчою.

Уперше продемонстровано, що застосування стовбурових клітин різного походження, лізату мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із Вартонових драглів пуповини людини, або цитиколіну як терапевтичних засобів, має суттєвий нейропротекторний ефект щодо патоморфологічних змін у соматосенсорній корі та полі CA1 гіпокампа.

Уперше експериментально обгрунтовані вагомі антиапоптичні ефекти стовбурових клітин різного походження та лізату мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із Вартонових драглів пуповини людини, щодо нейронів соматосенсорної кори щурів порівняно з контрольною групою, тоді як зниження

фрагментації ДНК нейронів гіпокампа найсуттєвіше за умов використання ембріональних фібробластів щура, мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини людини та лізату з мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із Вартонових драглів пуповини людини.

Уперше комплексно досліджені патобіохімічні еквіваленти антиішемічної нейропротекторної ефективності стовбурових клітин різного цитологічного походження в соматосенсорній корі та гіпокампі, що дало змогу встановити їх здатність зменшувати прояви ішемічного каскаду, як-от енергодефіцит, лактатацидоз, оксидативний та нітрозативний стрес. Порівняльний аналіз ефективності стовбурових клітин різного цитологічного походження продемонстрував, що внутрішньовенна трансплантація мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із Вартонових драглів пуповини людини, має найсуттєвішу здатність нормалізувати постішемічні зміни біохімічних показників у соматосенсорній корі та гіпокампі щурів.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Сформульовані здобувачем наукові положення роботи базуються на достатньому фактичному матеріалі (експеримент проведено на 208 статевозрілих щурах-самцях) із використанням сучасних інформативних методів дослідження та у результаті детальної статистичної обробки цифрових даних, що в цілому дозволило обґрунтувати ряд тверджень, які мають важливе теоретичне і практичне значення.

Достатня для статистичної обробки кількість спостережень дає підстави вважати отримані результати достовірними. Дисертантом використані сучасні високоінформативні патофізіологічні, фармакологічні, біохімічні, морфологічні, імуногістохімічні, цитологічні, статистичні методи дослідження. Усі цифрові дані ретельно опрацьовані статистично з використанням методів варіаційної статистики на основі сучасних комп'ютерних програм.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Автор демонструє високий рівень наукового підходу до дослідження, уміння планувати, конкретизувати та вирішувати наукові завдання. Здобувач якісно володіє методиками, алгоритмами сучасних методів дослідження. Привертає увагу надзвичайно виважений і продуманий дизайн дослідження, ретельний підбір методик, багатогранний підхід до вирішення поставлених задач.

Тому вважаю, що поставлені наукові завдання автором виконані на високому методологічному рівні, а Коновалов Сергій Вікторович є зрілим науковцем, що повною мірою володіє необхідними компетентностями рівня доктора медичних наук.

6. Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження.

Отримані автором на підставі виконаних досліджень результати дозволяють вирішити важливу та актуальну проблему сьогодення, а саме – патогенетично обґрунтувати доцільність використання стовбурових клітин різного походження для зменшення та/або запобігання розгортання «ішемічного каскаду» і, як наслідок, ушкодження структур головного мозку. Регенераторний потенціал стовбурових клітин реалізується через ключові механізми, зокрема міграцію в зону ураження, диференціювання, імуномодуючий і проангіогенний ефекти, запобігання апоптозу та пригнічення фіброзу. На підставі отриманих результатів автором встановлено ступінь нейропротекції різних за цитологічним походженням стовбурових клітин, продемонстровані особливості їх впливу на структури неокортексу та архіпалеокортексу, а також встановлені патобіохімічні, патоморфологічні, імуногістохімічні, поведінкові еквіваленти ішемічного ураження мозку та вибірковість впливу окремих стовбурових клітин на ці параметри.

Здійснені автором розробки та впровадження критеріїв комплексної оцінки

якості та регенеративного потенціалу клітинних продуктів на доклінічному етапі є базисними в контексті підвищення безпеки та ефективності їх терапевтичного застосування з 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 не лише з пошкодженням мозку ішемічного генезу, а й з багатьма тяжкими та невиліковними на теперішній час 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.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в в практичну діяльність наукових підрозділів Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Інституту генетичної та регенераторної 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”, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України. Результати проведеного дослідження впроваджено в навчальну та наукову роботи кафедри патологічної фізіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця), кафедри нервових хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця). Відповідні акти впровадження представлені у додатку.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота Коновалова Сергія Вікторовича побудована та оформлена згідно з чинними рекомендаціями відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. Дисертація викладена на 431 сторінках машинописного тексту (з них 319 сторінок основного тексту) і складається зі вступу, огляду

літератури, опису матеріалу і методів дослідження, семи розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури, додатків.

Робота містить анотації українською та англійською мовами, список друкованих праць із зазначенням особистої участі здобувача, перелік умовних позначень.

Дисертаційна робота складається зі вступу, восьми розділів, висновків та списку використаних джерел, ілюстрована 78 рисунками та 34 таблицями.

У *Вступі* автором викладена актуальність роботи, чітко сформульована мета дослідження. Сформульовані здобувачем завдання дослідження є цілком достатніми для досягнення мети. Автором визначена наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, наведені дані щодо особистого внеску у виконання наукового дослідження, апробації отриманих результатів та публікації за темою дослідження.

Перший розділ *Сучасний стан вивчення та лікування ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку (огляд літератури)* складається із чотирьох підрозділів, викладений на 29 сторінках. У цьому розділі наведені сучасні погляди на патогенез ушкодження нервової тканини при ішемії-реперфузії головного мозку, а також подано критичний аналіз наукових літературних джерел, присвячених дослідженню механізмів реалізації регенеративного потенціалу стовбурових клітин різного походження, зокрема мезенхімальних стромальних клітин із Вартонових драглів пуповини людини, ембріональних фібробластів щура, мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини людини та щура, 1 from WJ-MSCs. Також розглянуто сучасні підходи до застосування стовбурових клітин у лікуванні ішемічного ураження. Матеріали розділу викладені в доступній формі. Дисертант використав сучасні вітчизняні та зарубіжні літературні джерела, аналіз яких доводить актуальність обраної теми дослідження, здійснив критичний аналіз цих джерел стосовно сучасного стану проблеми та перспектив використання

стовбурових клітин у терапії ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку.

Другий розділ *Матеріал і методи дослідження* складається з п'яти підрозділів, викладений на 21 сторінці, містить 3 таблиці та два рисунки. У ньому представлено дизайн дослідження, детально описані використані моделі експерименту та методики. Автор наводить характеристику, обґрунтування обраних методик, детальний опис усіх етапів їх виконання. Слід зазначити, що обрані методи адекватні меті і завданням дослідження, а застосовані методи статистичного аналізу цифрових даних не викликають сумніву у достовірності висновків роботи.

Третій розділ *«Порівняльний аналіз церебропротекторного ефекту стовбурових клітин різного генезу, лізату мезенхімальних стромальних клітин та цитиколіну»* складається з трьох підрозділів, викладений на 12 сторінках, ілюстрований двома таблицями. У них представлено результати вивчення впливу досліджуваних стовбурових клітин різного генезу та цитиколіну на виживання щурів, динаміку неврологічного дефіциту та поведінкові реакції щурів при застосованій моделі ішемії-реперфузії головного мозку.

Четвертий розділ *«Вплив стовбурових клітин різного походження, лізату мезенхімальних стромальних клітин та цитиколіну на морфологічні зміни в соматосенсорній корі та гіпокамні при ішемії-реперфузії головного мозку в щурів»* включає чотири підрозділи, висвітлений на 54-х сторінках, ілюстрований 59-ма рисунками та чотирма таблицями.

П'ятий розділ *«Дослідження біохімічних процесів в тканинах головного мозку за умов ішемії-реперфузії й на тлі клітинної та фармакотерапії»* включає п'ять підрозділів, висвітлений на 30 сторінках, ілюстрований вісьмома таблицями. Розділ присвячений дослідженню патобіохімічних еквівалентів ішемічного каскаду (вуглеводний та енергетичний обміни, показники прооксидантно/антиоксидантного балансу, обмін монооксиду азоту) в соматосенсорній корі та гіпокамні, порівняльному аналізу чутливості цих структур до ішемії та

церебропротекторної ефективності клітинної та фармакотерапії.

Шостий розділ *«Імуногістохімічний аналіз змін у соматосенсорній корі та гіпокамні при ішемії-реперфузії головного мозку в щурів і на тлі корекції»* містить результати досліджень, виконаних із використанням маркерів нейронів (антитіл проти NeuN) та астроцитів (антитіл проти GFAP) у різні періоди ішемічно-реперфузійного ушкодження мозку без та з використанням засобів корекції. Він викладений на 16-ти сторінках, ілюстрований 16-ма рисунками.

Сьомий розділ *«Особливості кореляційних зв'язків між біохімічними показниками в соматосенсорній корі та гіпокамні з функціональними та морфологічними параметрами, неврологічним дефіцитом у щурів із моделлю гострого ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку й на тлі корекції»* містить результати вивчення взаємозв'язків між дослідженими параметрами у тварин з ішемією-реперфузією головного мозку без корекції та на її тлі. Викладений на 98 сторінках.

Восьмий розділ *«Аналіз і узагальнення результатів»* викладений на 44 сторінках та є традиційним логічним завершенням дисертаційної роботи. У цьому розділі дисертант підводить 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.

Висновки відповідають завданням дослідження, обґрунтовані, конкретні, містять кількісні показники та загалом, є квінтесенцією виконаного дослідження.

Список використаних джерел налічує 344 праці (абсолютна більшість опублікована впродовж останніх п'яти років), оформлений відповідно до правил цитування в галузі медицини за стилем Vancouver згідно з додатком 3 до наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

Робота містить три додатки, у яких представлені опубліковані наукові праці

за темою роботи, відомості про апробацію результатів дослідження та акти впровадження результатів дослідження у навчальний процес.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дослідження.

Дисертаційна робота Коновалова Сергія Вікторовича на тему: «Патогенетичне обґрунтування доцільності використання стовбурових клітин різного походження при терапії гострої ішемії головного мозку (експериментальне дослідження)» має вагомое практичне значення. Встановлені автором критерії комплексної оцінки ефективності стовбурових клітин різного походження на доклінічному етапі є підґрунтям подальшої розробки безпечних та ефективних засобів терапії ішемічно-реперфузійних ушкоджень головного мозку і впровадження їх у клініку з метою збільшення доступності клітинних технологій для пацієнтів і зниження вартості лікування. Подібні роботи сприяють покращенню ефективності надання медичної допомоги, а також зниженню рівня інвалідизації та смертності працездатного населення, зростанню якості та тривалості життя хворих.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача:

За змістом, структурою та оформленням рецензована дисертаційна робота відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора медичних наук. Принципових зауважень при рецензуванні роботи не виникло, є побажання, які не є принциповими щодо суті роботи та не зменшують наукової цінності дисертації в цілому, а також дискусійні запитання.

Зауваження:

1. До обговорення отриманих результатів досліджень можна було б залучити більшу кількість літературних джерел.
2. По тексту роботи зустрічаються окремі стилістичні й орфографічні помилки.

Запитання:

1. Чи достатнім є ступінь гіпоксії нервової тканини при обраній Вами моделі ішемічно-реперфузійного ушкодження головного мозку для ініціації патогенетичних ланок ішемічного каскаду?

2. У чому Ви вбачаєте причину більш вагомої церебропротекції при ксенотрансплантації стовбурових клітин порівняно з алотрансплантацією?

3. Чому для оцінки антиішемічної ефективності стовбурових клітин Ви обрали саме соматосенсорну кору та гіпокамп?

4.

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

На основі експертного висновку № 177-к від 07 травня 2026 року комісії Буковинського державного медичного університету про перевірку на наявність академічного плагиату унікальність дисертаційної роботи становить 92,59 %, що дозволяє оцінити даний матеріал як такий, в якому кількість збігів/ідентичності/схожості є допустимою в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів. Робота може бути рекомендована до захисту.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Коновалова Сергія Вікторовича на тему: «Патогенетичне обґрунтування доцільності використання стовбурових клітин різного походження при терапії гострої ішемії головного мозку (експериментальне дослідження)», представлена на здобуття ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.03.04. «Патологічна фізіологія» з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, в якій отримані науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальну наукову проблему зі встановлення механізмів реалізації терапевтичного потенціалу мезенхімальних стовбурових клітин різного походження з урахуванням їх максимальної ефективності щодо корекції різних

реалізації терапевтичного потенціалу мезенхімальних стовбурових клітин різного походження з урахуванням їх максимальної ефективності щодо корекції різних параметрів ішемічно-реперфузійного ураження головного мозку.

За актуальністю, науковою новизною та практичним значенням, рівнем проведених досліджень, обґрунтованістю наукових положень і обсягом роботи дисертація повністю відповідає вимогам п.7 та п.9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021 р. №1197, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія (медичні науки) а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент:

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



Світлана ТКАЧУК

Отримано: 24.08.2026р.

*Учений секретар
спеціалізованої вченої
ради Д 46.600.02
д. мед. н., професор: О.Ткач Ольга Кисель*

