

**ВІДГУК**  
офіційного опонента  
на дисертацію **СУРТАЄВОЇ Юлії Вікторівни**  
на тему: «**Вплив стовбурових клітин кісткового мозку**  
**на регенеративні процеси легенях щурів**  
**за блеоміцин-індукованого фіброзу**»,  
подану на здобуття ступеня доктора філософії  
зі спеціальності 211 «Ветеринарна медицина»

*Актуальність теми дисертації.* У ветеринарній клітинно-регенеративній терапії з кожним роком набуває все більшої популярності застосування стовбурових клітин, як ефективного та безпечного методу стимуляції регенеративних процесів в організмі тварин.

Сьогодні у літературних джерелах наведено результати експериментальних досліджень та доклінічних випробувань щодо високої відновлювальної здатності трансплантованих стовбурових клітин завдяки їх стимулюючому впливу на активність процесів регенерації в експериментально ушкоджених тканинах. Так, за результатами експериментальних досліджень та доклінічних випробувань виявлено високу відновлювальну здатність трансплантованих стовбурових клітин завдяки їх стимулюючому впливу на активність процесів регенерації в експериментально ушкоджених тканинах. При цьому повне відновлення морфофункціонального стану органів і тканин відбувається внаслідок заповнення дефектів в ушкоджених тканинах спеціалізованими клітинами. Порівняно з результатами медикаментозних методів лікування відновлення відбувається в достовірно коротший термін та з більшою ефективністю.

За даними окремих науковців (Elitok V., 2018), легеневий фіброз майже не піддається медикаментозним методам лікування. Крім того, сьогодні у доступних інформаційних матеріалах ще недостатньо висвітлені питання впливу алогенних стовбурових клітин кісткового мозку на активність процесів відновлення експериментально ушкодженої чи патологічно зміненої легеневої тканини у тварин за легеневого фіброзу, що підтверджує значну актуальність цього питання.

У зв'язку з цим, наукові дослідження Ю. В. Суртаєвої на тему: «Вплив стовбурових клітин кісткового мозку на регенеративні процеси у легенях щурів за блеоміцин-індукованого фіброзу» є актуальними та мають теоретичне і практичне значення для фахівців гуманної та ветеринарної медицини. Такі дослідження дадуть можливість виявити особливості морфофункціональних змін у легеневій тканині щурів на тлі блеоміцин-індукованого легеневого фіброзу за показниками клінічних і лабораторних досліджень та дослідити вплив алогенних стовбурових клітин кісткового мозку, трансплантованих різними методами, на відновлення патологічно зміненої легеневої тканини.

*Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.* Дисертація є складовою частиною науково-дослідної тематики кафедри хірургії і патологіології імені академіка І. О. Поваженка Національного університету

біоресурсів і природокористування України за ініціативною темою «Науково-експериментальне обґрунтування застосування стовбурових клітин і компонентів крові у ветеринарній медицині» (номер державної реєстрації 012U110983, 2021–2023 рр.).

**Наукова новизна роботи.** Новизна дисертації Ю. В. Суртаєвої полягає у з'ясуванні морфофункціональних змін в організмі щурів за блеоміцин-індукованого легеневого фіброзу, а також у дослідженні впливу трансплантованих аlogenних стовбурових клітин кісткового мозку на активність відновлення структури і функції легень за показниками клінічних та лабораторних досліджень.

У науковій роботі дисертантки, у результаті проведеного нею дослідження, уперше в українській ветеринарній патології виконано фундаментальні дослідження особливостей розвитку блеоміцин-індукованого легеневого фіброзу в щурів, а також визначено вплив трансплантованих аlogenних стовбурових клітин кісткового мозку на морфофункціональні зміни в їх організмі за різними методами введення.

Дисертанткою з'ясовано, що блеоміцин-індукований легеневий фіброз у щурів за клінічними проявами та результатами комплексних лабораторних досліджень аналогічний легеневому фіброзу спонтанного походження, на що вказують достовірні зміни досліджуваних показників на 45-ту добу його моделювання.

За результатами досліджень продемонстровано, що провідним патогенетичним фактором в розвитку блеоміцин-індукованого легеневого фіброзу після введення блеоміцину гідрохлориду є патологічний процес в легенях у формі гострого запалення, яке з 14 до 45 доби моделювання процесу поступово переходить у хронічне продуктивне запалення.

Крім того, дисертанткою вперше в Україні з'ясовано, що трансплантація щурам аlogenних стовбурові клітини кісткового мозку в плевральну порожнину сприяє завершенню патологічного процесу в легенях на 45 добу дослідження, що підтверджено достовірним зниженням показників еритроцитозу, достовірним зменшенням активності лактатдегідрогенази в сироватці крові, кількості лімфоцитів в бронхоальвеолярному лаважі, а також відновленням гістоструктури легеневої тканини порівняно з такими у тварин контрольної групи.

Вперше з'ясовано, що застосування аlogenних стовбурових клітин кісткового мозку внутрішньовенно сприяє достовірному зменшенню загальної кількості лейкоцитів порівняно з такими у тварин контрольної групи, збільшенню кількості альвеолярних макрофагів та зниженню кількості лімфоцитів в бронхоальвеолярному лаважі, що свідчить про позитивну динаміку відновлення патологічно зміненої легеневої тканини.

У науковій роботі дисертантка вказує, що стовбурові клітини кісткового мозку введені в плевральну порожнину, мають більший позитивний вплив на відновлення тканин легень, ніж після введення їх у загальне коло кровообігу. Активність трансплантованих стовбурових клітин кісткового мозку, незалежно

від способу їх введення, достовірно вища порівняно з методами медикаментозної терапії за показниками клінічних і лабораторних досліджень.

**Теоретичне та практичне значення одержаних результатів** полягає в тому, що отримані дисертанткою результати наукових досліджень щодо морфофункціональних змін в організмі щурів за блеоміцин-індукованого фіброзу легень, а також стимулювального впливу трансплантованих алогенних стовбурових клітин кісткового мозку на процеси відновлення патологічно зміненої легеневої тканини залежно від способу їх введення в організм дали можливість встановити вищу ефективність відновлювальних процесів у легеневій тканині щурів за впливу алогенних стовбурових клітин кісткового мозку порівняно з методом медикаментозної терапії. Отримані результати виконаних досліджень після відповідних клінічних випробувань, розробки і введення в дію протоколу лікування тварин алогенними стовбуровими клітинами кісткового мозку можуть використовуватися в практичній ветеринарній клітинній терапії. Окрім того, для досягнення високого клітинно-регенеративного ефекту від трансплантації алогенних стовбурових клітин кісткового мозку, дисертанткою рекомендується вводити їх безпосередньо в зону патологічно зміненої тканини (плевральну порожнину).

Результати виконаних досліджень дисертантки використовуються в науковій діяльності лабораторій клітинних технологій та практичній ветеринарній медицині. Результати досліджень також застосовуються в навчальній роботі на кафедрах: хірургії і патофізіології імені академіка І. О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування України (акт впровадження від 26.03.2024 року); фізіології, біохімії тварин і лабораторної діагностики Дніпровського державного аграрно-економічного університету (акт впровадження від 31.01.24 року); нормальної та патологічної морфології і судової ветеринарії та нормальної та патологічної фізіології імені С. В. Стояновського Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького (акт впровадження від 05.02.2024 року), а також впроваджені в науково-дослідну роботу відділу імунохімії та молекулярно-генетичного аналізу Науково-дослідного центру біобезпеки та екологічного контролю агропромислового комплексу Дніпровського державного аграрно-економічного університету (акт впровадження від 08.02.24 року).

**Структура роботи, обґрунтованість та достовірність результатів досліджень та висновків дисертантки.** Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Загальний обсяг дисертації становить 193 сторінки. Матеріали дисертації проілюстровано схемою, 66 рисунками і 32 таблицями. Список використаних джерел містить 281 найменування, з них 254 латиницею.

У розділі 1 «Огляд літератури» у логічній послідовності викладено науковий матеріал, присвячений інформації щодо актуальності досліджень та оцінки результатів введення стовбурових клітин кісткового мозку в організм

тварин з експериментальним легеневим фіброзом, як з практичного, так і наукового погляду. Це сприяє глибшому розумінню захворювання і може бути напрямом розробки нових методів лікування.

Розділ 2 «Матеріали і методи досліджень» містить детальну інформацію щодо обґрунтування підбору дослідних і контрольних тварин. У дослідженнях за темою дисертації використано достатню кількість біологічного матеріалу, що сприяло отриманню статистично достовірних результатів у вирішенні виявлених проблем та досягненні пов'язаної з нею мети.

При цьому дисертанткою застосовано різноманітні та сучасні методи досліджень: біотехнологічні (культивування стовбурових клітин *in vitro*); експериментального моделювання (блеоміцин-індукованого легеневого фіброзу); хірургічні (отримання кісткового мозку, трансплантація стовбурових клітин); гістологічні (виготовлення та фарбування зрізів із подальшим мікроскопічним дослідженням); цитологічні (дослідження клітинного складу бронхоальвеолярного лаважу); рентгенологічні (дослідження легеневої тканини); біохімічні (визначення біохімічних показників сироватки крові); гематологічні (дослідження кількості еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів); біометричні (визначення маси тіла тварин і легень); статистичні методи (опрацювання отриманого цифрового матеріалу дослідження).

Розділ 3 «Результати власних досліджень» включає два підрозділи, а в кінці зроблено узагальнюючі висновки щодо одержаних авторкою дисертації результатів. Перший та другий підрозділ, у свою чергу, містять по п'ять підрозділів. Таким чином загалом розділ 3 дисертації здобувачки включає 10 підрозділів.

У п'яти підрозділах першого розділу дисертації представлено результати клінічного та лабораторного обстеження щурів за блеоміцин-індукованого легеневого фіброзу, де у п'яти підрозділах представлено показники лабораторних досліджень крові, цитологічне дослідження бронхоальвеолярного лаважу, рентгенологічне дослідження легеневої тканини, макроскопічні зміни легеневої тканини, мікроскопічні зміни в легеневій тканині. За результатами гістологічних досліджень встановлено, що за блеоміцин-індукованого фіброзу легень відбуваються суттєві структурні зміни в легеневій тканині щурів, які призводять до розвитку функціональної недостатності легеневої системи з характерними клінічними проявами.

У п'яти підрозділах першого розділу дисертації представлено показники клінічного та лабораторного обстеження щурів за блеоміцин-індукованого легеневого фіброзу під впливом алогенних стовбурових клітин кісткового мозку, де у п'яти підрозділах наведено показники лабораторних досліджень крові тварин, цитологічне дослідження бронхоальвеолярного лаважу, рентгенологічне дослідження легеневої тканини, макроскопічні зміни легеневої тканини, мікроскопічні зміни в легеневій тканині.

Загалом отримані наукові дані дисертанткою свідчать про системні зміни, що відбуваються в організмі щурів під час моделювання легеневого фіброзу. Результати досліджень, таких як біохімічні та морфологічні показники крові, цитологічне дослідження бронхоальвеолярного лаважу, рентгенологічне

та макроскопічне обстеження легеневої тканини, а також мікроскопічні зміни в легеневій тканині, узгоджуються і вказують на розвиток патологічного процесу.

Встановлено, що провідним патогенетичним чинником у розвитку легеневого фіброзу після введення блеоміцину гідрохлориду є патологічний процес в легенях у формі гострого запалення, яке з 14 до 45 доби моделювання процесу поступово переходить у хронічне продуктивне запалення з характерними достовірними змінами кількісного та якісного складу крові, гістологічних змін патологічно зміненої легеневої тканини.

Встановлено, що на 45-ту добу моделювання легеневого фіброзу у щурів відбуваються достовірні зміни морфофункціонального стану в організмі дослідних тварин: збільшення в крові кількості еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів, активності лактатдегідрогенази; зниження середнього об'єму еритроцита, тромбоцита, вмісту загального білка, альбуміну; зниження у бронхоальвеолярному лаважі відносної кількості макрофагів та лімфоцитів.

Мікроскопічні дослідження підтвердили зміни у структурі легеневої тканини, такі як проліферація фібробластів, збільшення кількості волокнистої сполучної тканини та наявність гемосидерину.

Встановлено позитивний вплив алогенних стовбурових клітин кісткового мозку на клінічний та лабораторний стан щурів з блеоміцин-індукованим легеним фіброзом. У дослідних групах із застосуванням стовбурових клітин кісткового мозку різними методами введення спостерігалось покращення загального стану та відновлення дихальної функції легень, що проявлялося в зникненні хрипів, поліпшенні апетиту та зовнішнього вигляду тварин. На відміну від цього, у тварин з медикаментозним методом лікування не виявлено позитивних змін.

У результаті дослідження встановлено, що трансплантація щурам алогенних стовбурових клітин кісткового мозку в плевральну порожнину сприяло завершенню патологічного процесу в легенях на 45-ту добу досліду та сприяло нормалізації досліджуваних показників, а також відновлення гістоструктури легеневої тканини порівняно з такими у тварин контрольної групи.

Застосування алогенних стовбурових клітин кісткового мозку внутрішньовенно сприяло достовірному зменшенню загальної кількості лейкоцитів порівняно з такими у тварин контрольної групи, спостерігали збільшення кількості альвеолярних макрофагів та зниження кількості лімфоцитів в бронхоальвеолярному лаважі, що свідчить про позитивну динаміку відновлення патологічно зміненої легеневої тканини.

Вища активність регенеративних процесів в патологічно зміненій легеневій тканині тварин зареєстрована після застосування алогенних стовбурових клітин кісткового мозку в плевральну порожнину, водночас внутрішньовенне їх введення стимулює ці процеси в меншій мірі, про що свідчить незавершена структура бронхоальвеолярних комплексів, наявність альвеол різних розмірів, а також поодиноких мікровогниць пучків колагенових волокон.

Помітних змін у досліджуваних показниках в групі тварин із медикаментозним методом лікування не спостерігалось, окрім нормалізації лейкопоезу, яка зумовлена використанням в лікувальній схемі глюкокортикоїдного гормону, який має суттєвий вплив на активність кровотворення. Проте цей метод лікування не призводить до повного відновлення структури органу навіть на 45-ту добу, оскільки в цей строк спостережень у легенях щурів ще реєструються осередки фіброзних змін і наявність в стінках альвеол нерозсмоктаного гемосидерину, що утворився із зруйнованих внаслідок фіброзних змін еритроцитів.

Дослідження, виконані дисертанткою, проведені з дотриманням норм біологічної безпеки та принципів біоетики. Застосовані методики у дисертації відповідають завданням, поставленим перед дисертанткою і дають можливість провести дослідження методично правильно та грамотно.

У розділі 4 «Аналіз і узагальнення результатів власних досліджень» авторка змістовно, послідовно, об'єктивно аргументує накопичені нею експериментальні та наукові факти, порівнюючи їх із результатами досліджень інших науковців.

***Апробація результатів досліджень, повнота їх викладення в опублікованих працях, достовірність і обґрунтованість наукових положень, висновків, рекомендацій.*** Основні положення дисертації було обговорено і схвалено на: Міжнародній науковій конференції «Глобальні виклики ветеринарної медицини XXI століття» (м. Київ, 2021 р.); Міжнародній науковій конференції, присвяченій 100-річчю факультету ветеринарної медицини (м. Київ, 2022 р.); VI Міжнародній науковій конференції «Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології» (м. Дніпро, 2022 р.).

Матеріали дисертації опубліковано у семи наукових працях, з яких дві статті у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз даних Scopus та Web of Science Core Collection, дві статті у наукових фахових виданнях України, три тези наукових доповідей.

Наукові положення і висновки, викладені у дисертації, співставленні з даними літературних джерел і базуються на результатах власних досліджень, які виконані на достатньому експериментальному матеріалі з використанням сучасних методів досліджень і їх достовірність не викликає сумніву.

Результати досліджень узагальнено у дев'яти висновках. На підставі одержаних результатів зроблено практичні пропозиції виробництву.

Дисертація написана державною мовою, грамотно, має чітку конструкцію і продумано логічну концепцію, оформлена згідно чинних вимог, висновки відповідають отриманим даним.

Оцінюючи позитивно дисертацію Ю. В. Суртаєвої вважаємо за необхідне висловити деякі ***зауваження та дискусійні питання:***

#### Зауваження

1. Актуальність описана у дисертації здобувачки досить обширна і займає майже три сторінки. Структуру актуальності можна було б скоротити, залишаючи лише основні аспекти та положення, які стосуються тематики дисертації.

2. У змісті дисертації (с. 17) у структурі розділу 3 «Результати власних досліджень» задокументовано три підрозділи: 3.1. «Показники клінічного та лабораторного обстеження щурів за блеоміцин-індукованого легеневого фіброзу»; 3.2. «Показники клінічного та лабораторного обстеження щурів за блеоміцин-індукованого легеневого фіброзу під впливом алогенних стовбурових клітин кісткового мозку»; 3.3. «Мікроскопічні зміни в легеневій тканині». Проте у розділі 3 «Результати власних досліджень» за написання власного розділу є лише два підрозділи: 3.1. «Показники клінічного та лабораторного обстеження щурів за блеоміцин-індукованого легеневого фіброзу»; 3.2. «Показники клінічного та лабораторного обстеження щурів за блеоміцин-індукованого легеневого фіброзу під впливом алогенних стовбурових клітин кісткового мозку».

3. У розділі 1 «Огляд літератури», підрозділ 1.1. «Анатомо-фізіологічні особливості органів дихання у тварин», можна було б назвати наступним чином: «Морфо-фізіологічні особливості органів дихання у тварин», де надати по можливості матеріали мікроскопічної будови щодо особливостей органів дихання у тварин.

4. У розділі «Огляд літератури» (с. 40) здобувачка застосовує терміни «клітинна терапія» та «клітинно-регенеративна терапія». Чи існує між ними різниця, і чи доцільно використовувати лише один з цих термінів?

5. У розділі «Вибір напрямів досліджень, матеріалів та методів досліджень» здобувачка зазначає, що застосовували 3 тисячі клітин на тварину. Якими науковими обґрунтуваннями керувалася дисертантка при виборі введення саме такої кількості клітин?

6. У розділі 3 «Результати власних досліджень», підрозділі 3.1.4. «Макроскопічні зміни легеневої тканини» (с. 71), для кращого сприйняття наглядного матеріалу, на рис. 3.6 бажано було б зробити позначки.

#### Питання

1. У Вашій роботі наведено дані щодо зниження кількості лейкоцитів при застосуванні стовбурових клітин. Чи не вважаєте Ви, що це може бути зумовлено не тільки регенеративними процесами, але й потенційним імуномодуючим впливом стовбурових клітин?

2. Ви зазначаєте, що на 45-ту добу моделювання легеневого фіброзу кількість макрофагів у бронхоальвеолярному лаважі знижена на 51 %, а кількість лімфоцитів збільшена. Як Ви вважаєте, які саме механізми зниження макрофагів впливають на регенеративні процеси в легенях? Чи не могли б Ви деталізувати, яким чином зміна популяцій цих клітин впливає на процес запалення та подальше відновлення легеневої тканини?

3. Гістологічні зміни, які Ви спостерігали у легеневій тканині щурів на 45-ту добу після моделювання фіброзу, є типовими для легеневого фіброзу спонтанного походження. Ви відзначили значне відновлення структури легеневої тканини після застосування стовбурових клітин. Чи можете Ви пояснити, які саме гістологічні критерії Ви використовували для оцінки регенерації легеневої тканини? Які особливості гістологічних змін були

найбільш значущими для підтвердження ефективності трансплантації стовбурових клітин?

4. Як результати Вашого дослідження порівнюються з результатами інших досліджень, проведених у цій галузі? Чи є значні відмінності або спільні риси?

Відзначені недоліки жодним чином не знижують загальної позитивної оцінки дисертації, а поставлені запитання носять уточнюючий та дискусійний характер. Загалом вважаємо, що авторка дисертації зробила істотний внесок у вирішенні поставлених задач ветеринарної медицини.

**Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.** Дисертація є самостійно написаною кваліфікаційною науковою працею із науково-обґрунтованими висновками та рекомендаціями, поданими авторкою для публічного захисту. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідні джерела. У роботі відсутнє привласнення чужих ідей, результатів або слів без оформлення належного цитування. Таким чином, у дисертаційному дослідженні відсутні порушення академічної доброчесності.

**Висновок.** Дисертація на тему: «Вплив стовбурових клітин кісткового мозку на регенеративні процеси легень щурів за блеоміцин-індукованого фіброзу» є завершеною науково-дослідною роботою, яка за оформленням, актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів відповідає вимогам наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року, а її авторка СУРТАЄВА Юлія Вікторівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії зі спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» галузі знань 21 «Ветеринарна медицина».

**Офіційний опонент – професор кафедри зоології, біологічного моніторингу та охорони природи Житомирського державного університету імені Івана Франка, доктор ветеринарних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України Леонід ГОРАЛЬСЬКИЙ**