

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Кладницької Лариси Володимирівни на тему: «Морфофункціональні властивості стовбурових клітин та їх вплив на пухлинний процес» подану до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.004.03 Національного університету біоресурсів і природокористування України на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.02 «Патологія, онкологія і морфологія тварин»

Актуальність обраної теми. Застосування стовбурових клітин тваринам при лікуванні різних патологій набуває все більшої зацікавленості як серед науковців, так і практичних лікарів ветеринарної медицини. Мезенхімні стовбурові клітини займають одне з провідних місць серед біологічних препаратів, що проходять клінічні випробування та застосовуються у гуманній та ветеринарній медицині. Їх джерелом може бути червоний кістковий мозок, плацента, ендометрій, жирова тканина, молочні зуби тощо. Використання жирової тканини, як джерела стовбурових клітин, має низку переваг, оскільки не існує біотичних перепон для використання цього первинного матеріалу як у медичній, так і ветеринарній практиці.

Ряд аспектів застосування стовбурових клітин, особливо у дрібних домашніх тварин, залишається не з'ясованими. Насамперед, кількість досліджень з використанням стовбурових клітин у собак та, особливо, котів, незначна. Остаточного не розроблені ефективні підходи виділення і отримання стовбурових клітин тварин різних видів, недостатньо охарактеризований їх антигенний спектр, клітинний цикл, морфологічні, функціональні показники, що є ключовим фактором у процесах проліферації і підтримання їх основних морфологічних та функціональних характеристик. Вивченню вказаних аспектів і присвячена дана дисертація.

Перспективи успішного використання у ветеринарній медицині клітинно-регенеративної терапії у значній мірі залежать від результатів ґрунтовного вивчення властивостей стовбурових клітин тварин, способів їх отримання, культивування, зберігання та застосування з лікувальною метою.

Все частіше, як альтернативне джерело для отримання стовбурових клітин, використовують жирову тканину, з якої вони можуть бути виділені у значно більших кількостях за допомогою менш інвазивних методів, порівняно з червоним кістковим мозком.

На відміну від чисельних зарубіжних публікацій щодо властивостей стовбурових клітин тваринного походження та застосування їх у ветеринарній медицині, в Україні висвітлення цього питання є недостатнім. Публікації щодо дослідження безпеки використання стовбурових клітин,

методів оцінки канцеропротективного, модуляторного, метаболічного впливу на організм реципієнта інокульованих стовбурових клітин з терапевтичним спрямуванням є неповні та часто суперечливі.

Тому, дисертаційна робота Кладницької Лариси Володимирівни є актуальною та має не тільки теоретичне, а й практичне значення в першу чергу для вітчизняної ветеринарної медицини.

Зв'язок роботи з державними (галузевими) науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота Кладницької Л. В. є частиною наукових тематик Національного університету біоресурсів і природокористування України, зокрема: «Вивчення морфофункціональних характеристик патологічно змінених тканин у тварин-реципієнтів при застосуванні стовбурових клітин» (номер державної реєстрації 0111U003428, 2011–2015 рр.); «Дослідити особливості коригуючої дії введених стовбурових клітин на патологічно змінені структури і функції тканин в організмі тварин-реципієнтів» (номер державної реєстрації 0115U003476, 2015–2017 рр.); «Розробити нові способи стимуляції процесів відновлення ушкоджених тканин опорно-рухового апарату домашніх тварин методами клітинної терапії» (номер державної реєстрації 0118U000307, 2018–2020 рр.).

Наукова новизна дисертаційної роботи Кладницької Лариси Володимирівни полягає у детальному порівняльному аналізі біологічної активності та генетичної стабільності отриманих стовбурових клітин культури жирової тканини собаки, коня, миші, нервової тканини kota та визначено оптимальний склад середовища для їх кріоконсервування. Проведено комплексне дослідження морфологічних і функціональних властивостей стовбурових клітин та їх вплив на експериментально змодельований пухлинний процес в тварин-реципієнтів.

Встановлено, що жирова тканина більшого сальника і підшкірна є придатною для отримання адгезивної фракції моноклеарних клітин з високою проліферативною активністю.

На основі проведених досліджень здобувачкою отримано нові наукові дані щодо морфології та функціонального стану стовбурових клітин культури червоного кісткового мозку та жирової тканини, які змінюються у процесі культивування, що засвідчує початок реплікативного старіння з 4 та 7 пасажів відповідно. Доведено причинно-наслідкову залежність експресії ядерних та цитоплазматичних білків стовбурових клітин та збільшення пасажів культивування: віментин $\eta^2=0,73$ ($p<0,05$), актин $\eta^2=0,79$ ($p<0,05$), Екадгерин $\eta^2=0,87$ ($p<0,01$), CD44 $\eta^2=0,74$ ($p<0,05$), Ki-67 $\eta^2=0,83$ ($p<0,05$), PCNA $\eta^2=0,83$ ($p<0,05$).

Уперше встановлено, що стовбурові клітини культури червоного кісткового мозку, жирової та нервової тканини мають спільні риси спектру жирних кислот, що характерно для клітин з високим проліферативним потенціалом, резистентних до апоптозу; високе співвідношення мононенасиченої олеїнової до насиченої стеаринової кислоти (C18:1/C18:0), яке становить 1,50–2,18 і характеризує активність ферменту стеарил-коензим А-десатурази та активний стан Wnt/ β -катенін сигнального шляху; нездатність до подовження ланцюга насичених жирних кислот.

Уперше доведено, що за системного впливу алогенних мезенхімних стовбурових клітин у тварин-реципієнтів з експериментально змодельованим пухлинним процесом збільшується маса первинної пухлини, загальний об'єм метастазів, відбувається швидший перехід пухлинного процесу до васкулярної стадії з більшим показником кількості метастазів розміром 1,0–3,0 мм, що засвідчує активізацію пухлинного процесу. Доведено причинно-наслідкову залежність трансплантації стовбурових клітин на загальний об'єм метастазів із показником сили впливу $\eta^2_x=0,74$ ($p<0,05$).

Наукову новизну отриманих результатів підтверджено патентами на корисну модель:

- Патент України на корисну модель № 109148 МПК А61 К 35/35 (2015.01). Спосіб отримання мезенхімальних стовбурових клітин із жирової тканини собаки: заявник і патентовласник Національний університет біоресурсів і природокористування України; № u 2016 02329; заявлено 11.03.2016; опубліковано 10.08.2016; Бюл. № 15. 4 с.
- Патент України на корисну модель №109148 МПК (2016.01) А61 К35/12 (2015.01) А61 К35/28 (2015.01) А61 К35/30 (2015.01) А61 Р25/00. Спосіб отримання нейральних стовбурових клітин kota: заявник і патентовласник Національний університет біоресурсів і природокористування України; №u201607080; заявлено 30.06.2016; опубліковано 12.12.2016; Бюл. №23. 4 с.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані автором результати наукових досліджень щодо отримання стовбурових клітин культури жирової та нервової тканини, червоного кісткового мозку значно розкривають та суттєво доповнюють існуючі дані оцінки клітинного матеріалу для трансплантації з терапевтичною метою та забезпечать теоретичне підґрунтя для подальших наукових досліджень у цьому напрямі.

Отримані наукові дані щодо системного впливу алогенних мезенхімних стовбурових клітин у тварин-реципієнтів з експериментально змодельованим пухлинним процесом доповнюють сучасні дані щодо його перебігу та забезпечують підґрунтя для проведення ретельного обстеження, спрямованого на виявлення прихованої онкологічної патології, враховуючи

здатність мезенхімних стовбурових клітин активувати та прискорювати процеси канцерогенезу.

За результатами досліджень розроблено та впроваджено у ветеринарну практику методичні рекомендації «Методи видоспецифічної оцінки стовбурових клітин та їх застосування у ветеринарній клітинній регенеративній медицині» (затверджені Вченою радою Національного університету біоресурсів і природокористування України, протокол № 5 від 27.12.2017 р.).

Результати дисертаційної роботи Кладницької Л. В. впровадженні та використовуються у навчальному процесі 7 кафедр вищих навчальних закладів України ветеринарного профілю, 2 клінік ветеринарної медицини м. Києва та медичного центру ТОВ «Biotexcom».

Дисертаційна робота Кладницької Лариси Володимирівни є завершеною науковою працею, виконана відповідно до поставленої мети та завдань. Отримані нею результати є високоінформативними та достовірними, оскільки отримані на достатній кількості тварин з використанням ефективних методів досліджень.

Матеріали дисертаційної роботи були апробовані в багатьох доповідях та обговорені на міжнародних науково-практичних конференціях, симпозіумах, семінарах в Україні та закордоном.

Повнота викладених матеріалів досліджень у опублікованих працях. Основні положення дисертаційної роботи опубліковані в 53 наукових працях, з яких 25 статей у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних, 3 статті у наукових виданнях інших держав, стаття в іншому науковому виданні України, включеному до міжнародних наукометричних баз даних, 2 патенти України на корисну модель, методичні рекомендації та 21 теза наукових доповідей.

Аналіз структури і змісту дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Кладницької Лариси Володимирівни написана українською мовою і відповідає вимогам МОН України, щодо докторських дисертацій, викладена на 417 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотацій, переліку умовних позначень, вступу, 4 розділів: «Огляд літератури», «Вибір напрямків досліджень, матеріали та методи досліджень», «Результати власних досліджень», «Аналіз і узагальнення результатів досліджень»; висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Матеріали дисертації проілюстровано 94 рисунками та 31 таблицею. Список використаних джерел налічує 487 найменувань, з яких 422 латиницею. Оформлення дисертаційної роботи відповідає вимогам МОН України щодо докторських дисертацій.

У **вступі** (ст. 35-47) наведені всі необхідні елементи, передбачені вимогами до структури дисертаційної роботи: актуальність теми наукової роботи та необхідність вирішення проблеми, а також зв'язок роботи з науковими темами; мету, завдання і методи дослідження, наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача у виконанні роботи, апробацію результатів дисертації та публікації.

Розділ 1. Огляд літератури (ст. 48-106) включає 13 підрозділів, де здобувачка аналізує дані наукової літератури щодо загальної характеристики стовбурових клітин, джерела їх отримання. Подано сучасні літературні дані відносно морфологічних, функціональних властивостей мезенхімальних стовбурових клітин, перспектив їх застосування та впливу на перебіг пухлинного процесу. Крім цього, дисертантка акцентує увагу на нез'ясованих питаннях, зокрема, щодо оптимальних параметрів умов виділення і уніфікацію мезенхімальних стовбурових клітин їх функціональні властивості в організмі реципієнтів, а також вплив на імунні реакції, ангіогенез, формування і модифікацію сполучної тканини. Виходячи з вище викладеного були сформульовані мета і задачі дисертаційної роботи.

Даний розділ написаний змістовно, логічно. Результати експериментів, висновки багатьох дослідників, що займалися даною проблематикою, ґрунтовно проаналізовані та лаконічно представлені. Викладений матеріал в огляді літератури є досить інформативним, легко сприймається та відображає обізнаність дисертантки з даною проблематикою, вміння критично аналізувати дані літератури і робити об'єктивні висновки, у завданнях виділяє ті питання, які потребують додаткового дослідження і наукового доповнення. Принагідно підкреслюю, що за обраною темою дисертації здобувачкою проведено достатній за обсягом та фаховою оцінкою аналіз даних літератури.

Розділ 2. Вибір напрямків досліджень, матеріали та методи досліджень (ст. 107-146) містить детально описані методики які використовувалися при визначенні досліджуваних показників. Вибір напрямку та серій досліджень обґрунтований та відображає науковий пошук дисертантки для досягнення поставленої мети. Дотримуючись методичної та логічної послідовності, авторка розробила загальну схему досліджень, обрала необхідні методи досліджень. Робота виконувалася у спеціалізованих лабораторіях із застосуванням сучасного високоточного обладнання, приладів.

У дослідження було залучено здорових тварин різного виду, віку та статі, а саме: 250 самців лінійних мишей C57Bl/6 вагою 20–24 г віком 2–3 місяці; 35 собак різних порід вагою 10–25 кг віком 10–18 місяців; 3 коні

української верхової породи, вагою 400–450 кг віком 4–5 років; 15 новонароджених цуценят та 12 кошенят.

Даний розділ містить 17 рисунків у вигляді фотографій, на яких представлені складові практичного виконання роботи (відбір матеріалу, обробка, підготовка дослідних зразків, тощо).

Застосування загальноприйнятих та спеціальних методів та методик дало змогу вирішити поставлені у дисертаційній роботі завдання. Методи статистичної обробки результатів дослідження в повній мірі забезпечили достовірність отриманих результатів.

Розділ 3. Результати власних досліджень (дис. ст. 147-302) займає основну частину дисертації і включає 3 підрозділи («Отримання стовбурових клітин та їх морфофункціональні властивості», «Вплив мезенхімних стовбурових клітин на стан інтактних тварин-реципієнтів», «Вплив мезенхімних стовбурових клітин на канцерогенез на моделі метастазуючої карциноми легені Льюїс»), кожен з яких має по декілька пунктів та підпунктів.

Дисертанткою проведені дослідження морфологічних, функціональних характеристик стовбурових клітин різного походження за ранніх та пізніх пасажів культивування, та їх системного впливу на пухлинний процес. На основі проведених експериментів розроблено нові методи отримання стовбурових клітин культури жирової тканини собаки, коня, миші, нервової тканини kota, оптимізовано метод отримання стовбурових клітин культури червоного кісткового мозку миші.

За результатами досліджень здобувачкою встановлено, що стовбурові клітини культури червоного кісткового мозку мають відмінності за складом поліненасичених жирних кислот порівняно з жировою і нервовою тканинами. Доведено, що стовбурові клітини культури червоного кісткового мозку, жирової та нервової тканини мають спільні риси спектру жирних кислот, що характерно для клітин з високим проліферативним потенціалом, резистентних до апоптозу; високе співвідношення мононенасиченої олеїнової до насиченої стеаринової кислоти (C18:1/C18:0), яке становить 1,50–2,18 і характеризує активність ферменту стеарил-коензим А-десатурази та активний стан Wnt/ β -катенін сигнального шляху; нездатність до подовження ланцюга насичених жирних кислот.

На основі проведених дослідів *in vivo* встановлено, що трансплантація стовбурових клітин культури жирової тканини та кісткового мозку спричинює підвищення активності сукцинатдегідрогенази мітохондрій гепатоцитів мишей-реципієнтів, що вказує на збільшення їх мітотичної активності; короточасного збільшення відносної маси тимусу і селезінки

тварин-реципієнтів, вмісту в них лімфоїдних клітин, які поступово відновлюються до норми; підвищення активності НАДФ-Н₂-оксидази моноцитів, макрофагів.

За результатами проведених досліджень встановлено, що за системного впливу алогенних мезенхімних стовбурових клітин у тварин-реципієнтів з експериментально змодельованою карциномою легені Льюїс збільшується маса первинної пухлини, загальний об'єм метастазів, відбувається швидший перехід пухлинного процесу до васкулярної стадії, що засвідчує його активізацію. Морфометрично встановлено, що за впливу стовбурових клітин у тварин-реципієнтів з трансплантованою карциномою легені Льюїс збільшується маса первинної пухлини до $2,57 \pm 0,21$ г ($p < 0,05$), загальний об'єм метастазів до $29,62 \pm 6,50$ мм³ ($p < 0,05$) із показником сили впливу $\eta^2_x = 0,74$, $p < 0,05$; відбувається швидший перехід пухлинного процесу у васкулярну стадію з показником кількості метастазів розміром 1,0-3,0 мм – 52,5 % ($p < 0,05$), що засвідчує активізацію перебігу захворювання.

Авторка акцентує увагу на тому, що трансплантація алогенних мезенхімних стовбурових клітин культури кісткового мозку знижує рівень генетичної стабільності клітин первинної пухлини мишей C57BL/6 з перещепленою метастатичною карциномою легені Льюїс, що проявляється збільшенням показника анеуплоїдів у первинній пухлині та їх кількості серед клітин проліферативного пулу G₂/M, що засвідчує більш злоякісний фенотип клітин первинної пухлини. Застосування алогенних мезенхімних стовбурових клітин культури кісткового мозку мишам C57Bl/6 з трансплантованою метастатичною карциномою легені Льюїс призводить до порушення механізмів запрограмованої загибелі клітин первинної пухлини з показником зниження апоптозу до $41,82 \pm 1,37$ % ($p < 0,001$), $\eta^2_x = 0,88$ ($p < 0,001$), що підтверджує активізацію пухлинного процесу; збільшення щільності судин, гемостаз за типом сладжу еритроцитів, осередки девіталізації пухлинної тканини, клітини у стані дистрофії з каріорексисом та каріолізисом, ділянки некрозу, оточені дегенеративно зміненими пухлинними клітинами.

Всі підрозділи власних досліджень написано на достатньо високому методичному рівні, матеріал викладено логічно, зрозуміло. Отримані результати ілюстровані 46 таблицями, 83 рисунками, що значно полегшує сприйняття матеріалу та підтверджує виявлені структурні зміни в клітинах, тканинах та в органах досліджуваних тварин.

Розділ 4. Аналіз і узагальнення результатів досліджень. У цьому розділі (ст.303-329) дисертантка провела детальний, всебічний аналіз і обговорення одержаних результатів. Матеріал даного розділу викладений

послідовно, логічно, фахово. Авторка добре ознайоmlена із результатами досліджень інших науковців, досконало знає досліджувану проблему, на достатньо фаховому та науковому рівнях аналізує, пояснює та порівнює отримані результати з даними окремих вітчизняних та в більшій мірі іноземних дослідників, що характеризує здобувачку дисертації як всебічно підготовленого й ерудованого науковця.

Висновки (ст. 330-335). На основі фактичного матеріалу авторкою зроблено 16 логічних, послідовних і обширних висновків, що впливають з результатів власних досліджень і відображають досягнення поставленої мети та виконання завдань досліджень.

Практичні рекомендації (ст. 336) складають з 4 пунктів актуальних як для наукової, навчальної діяльності, так і для роботи практичних лікарів ветеринарних клінік.

Список використаних джерел (ст. 337-393) нараховує 487 найменувань, з яких 422 латиницею, оформлений згідно вимог. Використана сучасна література, яка відповідає напрямку досліджень, що свідчить про обізнаність дисертантки із сучасними науковими досягненнями в даній галузі науки.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій. Метою дисертаційної роботи було дослідити морфофункціональні властивості стовбурових клітин тварин та їх системний вплив на пухлинний процес.

Поставлену мету авторка досягла шляхом вирішення чітко визначених наукових завдань із використанням сучасних високоспеціалізованих та класичних методів дослідження: біотехнологічних; імуноцитохімічних; експериментального моделювання, цитогенетичних; імунологічних; біохімічних, гістологічних; хірургічних; статистичних.

Дисертаційна робота Кладницької Л. В. базується на експериментальному матеріалі, отриманому в результаті методично правильно спланованих та проведених дослідів, результати є вірогідними, що підтверджується рисунками, цифровими даними, їх статистичною обробкою, аналізом та обговоренням.

В ході проведення досліджень було дотримано правил щодо формування досліджуваних груп тварин, підбору аналогів. Дослідних тварин утримували та використовували в експериментах з дотриманням вимог Закону України «Про захист тварин від жорсткого поводження» (Відомості Верховної Ради, 2010, № 9), Директиви 2010/62 ЄС, Наказу № 249 МОН України від 01.03.2012 р.

Для виконання роботи здобувачка використала сучасну апаратуру та високоточне обладнання. Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій дисертаційної роботи, вірогідність отриманих результатів підтверджується високим методичним рівнем поставлених експериментів, як *in vitro* так і *in vivo*, логічністю і послідовністю їх виконання, достатньою кількістю різних видів тварин, що були використані в експериментах, необхідними методами досліджень відповідно до поставленої мети і завдання.

Висновки наукових досліджень, практичні рекомендації повністю обґрунтовані і відповідають отриманим результатам власних досліджень дисертаційної роботи.

Відповідність змісту автореферату основним положенням дисертації. Автореферат в повному обсязі відображає основні положення дисертаційної роботи. Вступна частина, висновки і пропозиції виробництву є ідентичними у дисертації та авторефераті.

Дискусійні, критичні зауваження та запитання до дисертанта

Незважаючи на високу наукову, теоретичну і практичну значимість досліджень, є деякі зауваження щодо викладу матеріалу у дисертаційній роботі та окремі запитання, що потребують пояснення і відповіді дисертанта.

1. Розділ 2. «Вибір напрямків досліджень, матеріали та методи досліджень» досить великий і становить 40 сторінок комп'ютерного тексту. Наведені детальні описи окремих методик є зайвими, адже більшість з них це стандартизовані методики й достатньо було б подати посилання на відповідне джерело. Незрозумілим є, чому у розділі «Результати власних досліджень» (ст. 170, 171, 232) знову дублюєте опис окремих методик.

2. У підписах до рисунків 3.2-3.7; 3.12; 3.13; 3.40-3.42; 3.31-3.39 і ін., а також у заголовках до табл. 3.12; 3.15; 3.16; 3.21-3.27 не вказано від яких тварин представлений матеріал.

3. У результатах досліджень не завжди після цифрових даних подаєте одиниці виміру.

4. Незрозумілим є формулювання «...Визначали масу лімфоїдних органів. Тимус зважували повністю, а селезінку – фрагментами по 50 мг, потім розтирали у ступці ...» (ст. 130).

5. Висновки після кожного розділу результатів власних досліджень досить великі і практично дублюються із тими, що подані у висновках дисертаційної роботи. Вважаю, що висновки 5, 6 (ст. 331-332) слід було б скоротити.

6. По тексту роботи зустрічаються граматичні помилки, в основному технічного характеру (пропущена буква в слові, відсутній пробіл між словами, повторювання одного й того самого слова), невдалі вирази (наприклад: протокова цитофлуориметрія; відносний індекс маси; визначення клітинності та інші), а також невдалий переклад окремих слів.

7. Дайте будь-ласка роз'яснення, чи Вами було удосконалено, чи розроблено нові методи виділення та культивування стовбурових клітин культури жирової та нервової тканин, червоного кісткового мозку у досліджуваних Вами видів тварин. В чому полягає особливість?

8. З якою метою проводилося визначення вмісту жирних кислот у ліпідах стовбурових клітин культури червоного кісткового мозку, жирової та нервової тканин і яке це мало значення для Ваших досліджень?

9. Чому не визначали гематологічних (морфологічних) показників у крові мишей C57Bl/6 за трансплантації алогенних МСК культури червоного кісткового мозку та жирової тканини?

10. Поясніть, на чому базується Ваше твердження, що за впливу мезенхімальних стовбурових клітин пухлинний процес швидше переходить у васкулярну стадію.

11. Що розумієте під терміном «Девіталізація пухлинної тканини»?

Отже, зміст і структура дисертаційної роботи **Кладницької Лариси Володимирівни** логічно й послідовно пов'язані. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації є достатнім. Аналіз дисертаційної роботи і автореферату свідчить, що здобувачка добре підготовлена до виконання наукової роботи.

Зроблені зауваження та недоліки не є принциповими, частина з них має уточнюючий та дискусійний характер, вони не зменшують актуальності, наукової новизни та практичної значимості роботи. Окремі зауваження варто врахувати здобувачкою у подальшій науковій роботі.

Загальний висновок

Дисертаційна робота **Кладницької Лариси Володимирівни** на тему: **«Морфофункціональні властивості стовбурових клітин та їх вплив на пухлинний процес»** є завершеною науковою працею, змістовна, має нові науково обґрунтовані результати. Згадана вище наукова робота має значне теоретичне та практичне значення. Отримані експериментальні дані щодо комплексного дослідження морфологічних і функціональних властивостей стовбурових клітин різного походження за ранніх та пізніх пасажів

культивування, їх вплив на пухлинний процес за експериментально змодельованої карциноми легені Льюїс у мишей.

Вважаю, що за актуальністю, обсягом досліджень, високим науково-методичним рівнем виконання, науковою новизною та практичним значенням результатів досліджень, а також за оформленням дисертаційна робота відповідає вимогам п. 10 Порядку присудження наукових ступенів щодо докторських дисертацій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013р. № 567, а її авторка **Кладницька Лариса Володимирівна**, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю: 16.00.02 «Патологія, онкологія і морфологія тварин».

Офіційний опонент, доктор ветеринарних наук, доцент,
завідувач лабораторії клініко-біологічних досліджень
Державного науково-дослідного
контрольного інституту ветеринарних
препаратів та кормових добавок

М. І. Жила

Підпис доктора ветеринарних наук,
зав. лабораторії Жили М. І., засвідчую:
Начальник Відділу кадрів Інституту



І. І. Довгопола

Вс. МІОІ
Віг 04.11.2020г.