

## **ВІДГУК**

### **ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора медичних наук, професора

**ЧЕРНУСЬКОГО В'ячеслава Григоровича,**

професора кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України

на дисертаційну роботу **ЧИЖА Миколи Олексійовича**

на тему: **«Імунорегуляторні механізми кардіопротекторної дії мезенхімальних стромальних клітин та кріоекстрактів серця в умовах ішемічно-некротичного ураження міокарда»,**

подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33 при Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна МОН України

**на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук**

в галузі знань І – Охорона здоров'я та соціальне забезпечення за спеціальністю І2 – Медицина (наукова спеціальність **14.03.08 – Імунологія та алергологія**).

### **1. Ступінь актуальності обраної теми дисертаційного дослідження**

Серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною смертності та інвалідизації населення у світі, а гострий інфаркт міокарда — однією з найтяжчих форм їх клінічного перебігу. Незважаючи на впровадження сучасних методів реперфузійної терапії, фармакологічного супроводу та інтервенційних втручань, проблема збереження життєздатності кардіоміоцитів, обмеження зони некрозу та попередження патологічного ремоделювання міокарда залишається невирішеною. Це зумовлює високу частоту розвитку хронічної серцевої недостатності та повторних серцево-судинних подій, що визначає значний медико-соціальний тягар проблеми.

Сучасні уявлення про патогенез гострого коронарного синдрому виходять за межі виключно ішемічної концепції та розглядають його як складний імунозапальний процес. Ішемічне ушкодження міокарда супроводжується вивільненням молекул клітинного стресу (DAMPs), активацією рецепторів вродженого імунітету, залученням нейтрофілів, моноцитів/макрофагів, активацією системи комплементу та подальшим формуванням потужної прозапальної відповіді. Поряд із цим, адаптивна імунна система (Т- та В-лімфоцити) відіграє суттєву роль у підтриманні або, навпаки, обмеженні запального процесу. Дисбаланс між прозапальними та протизапальними

механізмами визначає розмір некротичного ушкодження, інтенсивність ремоделювання та віддалений прогноз.

Отже, актуальність дослідження Чижо М.О. зумовлена необхідністю глибшого розуміння часової динаміки та взаємодії компонентів вродженого й адаптивного імунітету при експериментальному некрозі міокарда. Вивчення молекулярних медіаторів запалення, профілів цитокінів, клітинної інфільтрації та їх впливу на перебіг репаративних процесів є ключовим для розробки нових патогенетично обґрунтованих підходів до лікування.

Особливої актуальності набуває пошук імуномодулювальних стратегій, спрямованих не лише на пригнічення надмірного запалення, а й на його керовану трансформацію у регенеративне русло. Серцевий м'яз має обмежений регенеративний потенціал, тому ефективне відновлення структури й функції міокарда значною мірою залежить від тонкого регулювання імунної відповіді – від елімінації некротичних клітин до активації ангиогенезу та формування функціонально повноцінної тканини.

У цьому контексті значний науковий інтерес становлять мезенхімальні стромальні клітини (МСК), які демонструють виражені імуномодулювальні та кардіопротекторні властивості. Водночас накопичені дані свідчать про переважання паракринного механізму реалізації їх терапевтичного ефекту, що актуалізує дослідження біологічно активних продуктів, отриманих із клітин або тканин. Перспективним напрямом є вивчення екстрактів кріоконсервованих фрагментів серцевої тканини, які містять комплекс регуляторних пептидів, факторів росту, цитокінів та інших молекул, здатних модулювати імунну відповідь та стимулювати репаративні процеси.

Пептидні комплекси тканинного походження характеризуються тканинспецифічністю та плейотропністю дії, що відкриває можливості для цілеспрямованого впливу на ушкоджений міокард. Порівняно з клітинною терапією, такі препарати мають низку потенційних переваг – зниження ризиків пухлинної трансформації, аутоімунних ускладнень, спрощення технології виробництва, стандартизації та зберігання. Це робить їх перспективними кандидатами для впровадження у клінічну практику.

Таким чином, обрана тема дисертаційного дослідження є надзвичайно актуальною з огляду на високу поширеність ішемічних уражень серця, недостатню ефективність існуючих підходів до профілактики післяінфарктного ремоделювання та потребу у створенні нових імунокерованих терапевтичних стратегій. Дослідження кардіопротекторного потенціалу мезенхімальних стромальних клітин та екстрактів кріоконсервованих фрагментів серця в умовах експериментального некрозу міокарда має вагоме теоретичне і практичне значення, оскільки сприятиме поглибленню розуміння механізмів імунної регуляції репарації міокарда та формуванню наукового підґрунтя для розробки інноваційних методів лікування гострого коронарного синдрому.

## **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана в рамках відомчих науково-дослідних робіт (НДР) відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем

кріобіології і кріомедицини (ІПКіК) НАН України: «Деструктивні та відновні процеси в тканинах *in vivo* після дії низьких температур та біологічно активних речовин» (шифр 2.2.6.113, номер державної реєстрації 0117U001049, термін виконання: 2017–2021 рр., керівник – в. о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України, канд. мед. наук, старший дослідник Чиж М.О.) та «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців» (шифр 2.2.6.147, номер державної реєстрації 0121U113328, термін виконання: 2022–2026 рр., керівник – в. о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України, канд. мед. наук, старший дослідник Чиж М.О.).

### **3. Ступінь обґрунтованості положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дисертаційне дослідження М.О. Чижа відзначається системністю наукового підходу, чіткою логікою побудови та методологічною вивіреністю. У роботі простежується послідовний зв'язок між актуальністю проблеми, сформульованими метою та завданнями, обраними методами дослідження і отриманими результатами. Усі наукові положення та висновки ґрунтуються на достатньому обсязі експериментальних даних, що забезпечує їх належний рівень достовірності та аргументованості.

Обґрунтованість результатів підтверджується використанням адекватних експериментальних моделей ішемії / некрозу міокарда, які дозволили комплексно оцінити перебіг імунозапальних реакцій у динаміці. Автором застосовано сучасні морфологічні, імунологічні, біохімічні та статистичні методи аналізу, що забезпечило багатовекторну оцінку змін як на локальному (тканинному), так і на системному рівнях. Це дало можливість не лише зафіксувати факт наявності кардіопротекторного ефекту, а й розкрити його можливі клітинні та молекулярні механізми.

Особливої уваги заслуговує комплексне дослідження ролі компонентів вродженого та адаптивного імунітету у формуванні зони некрозу та післяінфарктного ремоделювання. Автором переконливо продемонстровано зв'язок між динамікою клітинної інфільтрації, профілем прозапальних і протизапальних цитокінів та структурно-функціональними показниками міокарда. Це свідчить про глибоке розуміння патогенетичних механізмів і виключає формальний характер інтерпретації отриманих даних.

Важливо, що у роботі Миколи Олексійовича Чижа чітко простежується відповідність між поставленими завданнями та сформульованими висновками. Кожен висновок безпосередньо випливає з конкретних експериментальних результатів, а узагальнення здійснюються в межах отриманих даних без надмірної екстраполяції. Автор коректно розмежовує встановлені факти та їх можливе теоретичне тлумачення, що свідчить про наукову добросовісність і об'єктивність.

Обґрунтованість положень щодо кардіопротекторного потенціалу мезенхімальних стромальних клітин та екстрактів кріоконсервованих

фрагментів серця базується на порівняльному аналізі їх впливу на морфометричні показники, імунологічні маркери та характеристики ремоделювання міокарда. Доведено, що терапевтичні ефекти супроводжуються модифікацією імунної відповіді, зниженням інтенсивності прозапального каскаду та оптимізацією репаративних процесів. Такий підхід дозволяє розглядати запропоновані стратегії не як симптоматичні, а як патогенетично обґрунтовані.

Практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, є логічним продовженням отриманих результатів. Вони мають чітку наукову аргументацію, враховують встановлені механізми дії досліджуваних біологічних агентів та окреслюють перспективи їх подальшого доклінічного і клінічного вивчення. Автором обґрунтовано доцільність використання безклітинних пептидних комплексів як потенційно безпечнішої та технологічно більш стандартизованої альтернативи клітинній терапії, що свідчить про практичну спрямованість роботи.

Таким чином, дисертація характеризується високим ступенем обґрунтованості основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій. Отримані результати є внутрішньо узгодженими, статистично підтвердженими та патогенетично інтерпретованими, що відповідає сучасним вимогам доказової експериментальної медицини. Робота має не лише теоретичне значення для розвитку кардіоімунології, але й виражений прикладний потенціал у контексті створення нових імуномодулювальних стратегій лікування ішемічних уражень серця.

#### **4. Наукова новизна одержаних результатів та достовірність положень, сформульованих у дисертації**

Наукова новизна дисертаційного дослідження М.О. Чижо полягає у комплексному експериментальному обґрунтуванні імуномодулювальних механізмів кардіопротекторної дії мезенхімальних стромальних клітин та екстрактів кріоконсервованих фрагментів серця в умовах некрозу міокарда. Уперше в межах єдиної експериментальної моделі системно проаналізовано взаємозв'язок між динамікою вроджених і адаптивних імунних реакцій та структурно-функціональними змінами міокарда при застосуванні клітинних і безклітинних біологічних агентів.

У роботі вперше здійснено порівняльну оцінку впливу мезенхімальних стромальних клітин і тканинних пептидних комплексів серцевого походження на перебіг післяішемічного запалення, розмір зони некрозу та інтенсивність післяінфарктного ремоделювання. Це дозволило сформулювати нові уявлення щодо переваг і обмежень клітинних та безклітинних стратегій кардіопротекції, а також визначити їх потенційні патогенетичні мішені.

Уперше доведено, що застосування екстрактів кріоконсервованих фрагментів серця супроводжується модифікацією цитокинового профілю, зменшенням вираженості прозапального каскаду, оптимізацією макрофагальної відповіді та активацією репаративних механізмів у зоні ушкодження. Встановлено, що їх дія має тканинспецифічний характер і реалізується через

комплекс регуляторних пептидів та інших біологічно активних молекул, здатних впливати на мікрооточення ушкодженого міокарда.

Наукову новизну становить також поглиблене вивчення імунологічних аспектів ремоделювання серця після ішемічного ушкодження. У роботі продемонстровано зв'язок між балансом прозапальних і протизапальних медіаторів, характером клітинної інфільтрації та морфометричними показниками регенерації. Отримані результати розширюють сучасні уявлення про роль імунної системи не лише як чинника ушкодження, а й як ключового регулятора відновних процесів у міокарді.

Принципово новим є обґрунтування можливості використання безклітинних пептидних комплексів як альтернативи клітинній терапії з урахуванням їх потенційно вищого профілю безпеки та технологічної стандартизованості. Уперше в експериментальних умовах показано, що такі препарати здатні забезпечувати кардіопротекторний ефект, співставний із клітинними технологіями, шляхом спрямованої імунної модуляції та стимуляції репаративних процесів.

Достовірність сформульованих у дисертації М.О. Чижа положень підтверджується використанням валідованої моделі некрозу міокарда, достатньою кількістю експериментальних спостережень, застосуванням сучасних морфологічних, імунологічних, біохімічних і статистичних методів аналізу. Усі результати піддані кількісній обробці з використанням адекватних методів статистичної верифікації, що забезпечує їх наукову обґрунтованість.

Логічна узгодженість між поставленими завданнями, отриманими результатами та сформульованими висновками свідчить про внутрішню цілісність дослідження. Положення дисертації базуються виключно на власних експериментальних даних автора, їх інтерпретація відповідає сучасному рівню розвитку кардіоімунології та експериментальної медицини.

Таким чином, одержані результати характеризуються науковою новизною, теоретичною значущістю та прикладним потенціалом, а достовірність сформульованих положень забезпечена методологічною коректністю, статистичною обґрунтованістю та комплексністю проведеного дослідження.

## **5. Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях та апробація результатів дисертації.**

Основні наукові положення, висновки та результати дисертаційного дослідження Чижа Миколи Олексійовича достатньо повно, системно й послідовно відображені в опублікованих наукових працях автора. Публікаційний масив логічно відтворює структуру дисертації, охоплює всі її розділи та повністю відповідає меті, завданням і концепції дослідження, сформульованим у роботі та авторефераті.

За темою дисертації опубліковано 72 наукові праці, з яких 61 безпосередньо присвячена висвітленню основних результатів дослідження, а 11 мають доповнювальний характер і розширюють теоретико-методологічні та прикладні аспекти проблематики. Такий обсяг і структурована спрямованість

публікацій свідчать про системну та поетапну роботу здобувача над реалізацією наукової програми дослідження, а також про належний рівень публічної верифікації отриманих результатів.

У фахових наукових виданнях України та зарубіжжя, рекомендованих для оприлюднення результатів дисертаційних досліджень, висвітлено результати експериментальних робіт, присвячених вивченню кардіопротекторної дії мезенхімальних стромальних клітин і кріоекстрактів серця. У публікаціях послідовно розкрито питання впливу досліджуваних біологічних агентів на функціональний стан міокарда, інтенсивність імунозапальних реакцій, процеси апоптозу, оксидативного стресу, а також особливості післяінфарктного ремоделювання. Кожен із ключових етапів експериментальної частини дисертації отримав самостійне публікаційне відображення, що створює повноцінне наукове «дзеркало» до структури роботи.

Публікації містять достатній обсяг експериментальних даних, їх статистичну обробку, ґрунтовний аналіз та патогенетичне обґрунтування отриманих результатів. Вони дозволяють об'єктивно оцінити наукову новизну, теоретичну значущість і практичну спрямованість дисертаційного дослідження. Розподіл авторського внеску у колективних роботах є чітко визначеним, а результати, представлені у публікаціях, безпосередньо пов'язані з темою дисертації та отримані особисто здобувачем або за його безпосередньої участі, що підтверджує самостійність виконання наукової роботи.

Результати дисертаційного дослідження пройшли широку апробацію на наукових форумах різного рівня. Здобувачем опубліковано 30 тез доповідей, із яких 10 представлено на міжнародних конференціях. Географія та фахова спрямованість цих заходів охоплюють проблематику імунології, кардіології, кріобіології та регенеративної медицини, що відповідає міждисциплінарному характеру дослідження.

У тезах доповідей у стислій, але змістовній формі викладено результати кожного з розділів експериментальної частини дисертації. Публічні виступи та обговорення отриманих даних сприяли їх критичному аналізу, уточненню окремих положень і підтвердженню наукової та практичної значущості результатів. Такий рівень апробації свідчить про відкритість дослідження до фахової дискусії та відповідність сучасним вимогам академічної доброчесності.

Отже, основні положення дисертації повною мірою відображені в опублікованих наукових працях, а результати дослідження пройшли належну та широку апробацію. Публікаційна активність здобувача відповідає чинним вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня та підтверджує завершеність, цілісність і наукову зрілість виконаної роботи.

## **6. Оцінка змісту дисертації, її завершеності та відповідності встановленим вимогам.**

Структура дисертації *ЧИЖА Миколи Олексійовича* зумовлена поставленою метою, сформульованими завданнями, визначеними об'єктом і предметом дослідження, а також логікою послідовного розкриття теми й системного представлення отриманих результатів. Робота побудована

відповідно до класичних вимог до дисертацій у галузі медичних наук і відзначається внутрішньою цілісністю та концептуальною завершеністю.

Дисертація Чиж М.О. складається з основної частини (вступу, восьми розділів, розділу «Аналіз та узагальнення результатів проведених досліджень», висновків та практичних рекомендацій), списку використаних джерел і додатків. Загальний обсяг роботи становить 536 сторінок, з яких 441 сторінка припадає на основний текст. Робота містить 125 рисунків та 115 таблиць, що свідчить про значний обсяг експериментального матеріалу та його належну ілюстративну підтримку. Список використаних джерел займає 36 сторінок і налічує 283 найменування, з яких 195 — іноземні та 88 — вітчизняні публікації, що підтверджує широку теоретичну базу дослідження та його інтеграцію у сучасний міжнародний науковий простір.

У вступі (стор. 53–69) обґрунтовано актуальність теми, визначено мету й завдання дослідження, об'єкт і предмет, розкрито наукову новизну, теоретичне та практичне значення одержаних результатів, наведено відомості про апробацію роботи. Вступ є логічно структурованим і задає чіткий науковий вектор подальшого викладу матеріалу.

Перший розділ (стор. 70–120) присвячений аналізу сучасних уявлень про патогенетичні механізми гострого коронарного синдрому та сучасні терапевтичні підходи до його лікування. Розглянуто клітинні стресові відповіді, порушення мітохондріальної функції, ендотеліальну дисфункцію, механізми імунної відповіді при ішемічному ушкодженні серця, а також сучасний стан застосування кріоконсервованих клітин і тканинних екстрактів у кардіопротекції. Літературний огляд має аналітичний характер, логічно підводить до формулювання власної наукової гіпотези та обґрунтовує вибір напрямку дослідження.

Другий розділ (стор. 121–148) містить детальний опис матеріалів і методів дослідження. Наведено характеристику експериментальних тварин, біоетичні аспекти роботи, опис використаних кріоконсервованих біологічних засобів, моделей гострої ішемії та некрозу міокарда (перев'язка лівої коронарної артерії, кріогенний некроз, адреналінова міокардіодистрофія), а також комплекс сучасних електрофізіологічних, ехокардіографічних, біохімічних, імунологічних, морфологічних та статистичних методів. Описані методики є достатньо повними для відтворення дослідження, що відповідає критеріям наукової достовірності.

Розділ 3 (стор. 150–183) присвячений біотехнологічним принципам та імунологічним механізмам формування експериментального некрозу міокарда, а також порівняльній характеристиці різних моделей ушкодження серця. Проведено комплексний аналіз електрокардіографічних, морфологічних та імунобіологічних змін, зокрема динаміки цитокінів і активації інфламасоми NLRP3, що дозволило сформулювати цілісне уявлення про імунопатогенез некрозу міокарда.

У розділі 4 (стор. 184–214) досліджено динаміку екстракції поліпептидів з альгінатних гідрогелів, швидкість біодеградації імплантатів у тканинах, а також імунобіологічні характеристики отриманих екстрактів. Автором застосовано

сучасні підходи до аналізу молекулярно-масового розподілу пептидів, оцінки ендотоксикозу та впливу екстрагованих фракцій на клітини імунної системи *in vitro*.

Розділи 5–8 присвячені комплексному дослідженню кардіопротекторної активності мезенхімальних стромальних клітин і екстрактів кріоконсервованих фрагментів серця поросят в умовах різних моделей гострої ішемії та некрозу міокарда. У цих розділах послідовно висвітлено електрофізіологічні, ехокардіографічні, біохімічні, антиоксидантні, метаболічні та морфологічні аспекти дії досліджуваних засобів, а також імунні механізми ремоделювання серцевої тканини. Значну увагу приділено аналізу співвідношення Treg/Th17, ролі окисного стресу, активації NLRP3, а також морфологічним і імуногістохімічним змінам (CD68<sup>+</sup> макрофаги, маркери апоптозу тощо). Отримані результати подано системно, із належною ілюстративною підтримкою, що забезпечує переконливість висновків.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» (стор. 438–486) логічно інтегрує всі отримані дані, здійснює їх порівняльний аналіз і формує єдину концепцію імунометаболічних механізмів кардіопротекції. Висновки (стор. 487–492) є чіткими, аргументованими та повністю відповідають поставленим завданням. Практичні рекомендації мають прикладне значення та ґрунтуються на результатах власних досліджень.

Таким чином, дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням, що характеризується логічною структурою, методологічною обґрунтованістю, значним обсягом експериментального матеріалу та відповідністю чинним вимогам до докторських дисертацій у галузі медичних наук. За змістом, обсягом, науковим рівнем і оформленням вона відповідає встановленим нормативним критеріям.

## **7. Практичне значення роботи.**

Практичне значення одержаних результатів полягає у їх чіткій теоретико-прикладній спрямованості та можливості використання у науково-дослідній, клінічній та освітній діяльності. Дисертаційне дослідження *ЧИЖА Миколи Олексійовича* не обмежується поглибленням фундаментальних уявлень про механізми ушкодження та ремоделювання міокарда за умов гострої ішемії й некрозу, а формує науково обґрунтовану платформу для впровадження нових біотехнологічних підходів у кардіології та регенеративній медицині.

У науково-дослідній діяльності отримані результати можуть бути використані як підґрунтя для подальших досліджень кардіопротекторних, метаболічних, антиоксидантних та імуномодулювальних ефектів екстрактів кріоконсервованих фрагментів органів і мезенхімальних стромальних клітин. Проведений комплексний аналіз електрофізіологічних, ехокардіографічних, морфологічних, імунологічних та біохімічних змін дозволяє розширити уявлення про роль цитокінових механізмів, оксидативного стресу, активації NLRP3 та порушень енергетичного метаболізму у формуванні постішемичного ушкодження серця. Отримані дані створюють передумови для розробки нових біосумісних терапевтичних платформ, зокрема композитних систем на основі

гідрогелів і тканинних екстрактів, а також для подальшої трансляції результатів у клінічно орієнтовані регенеративні технології.

У практичній діяльності закладів охорони здоров'я результати дослідження можуть бути використані для науково обґрунтованого розширення показань до застосування безклітинних біопрепаратів у комплексній терапії ішемічних уражень серця. Експериментально доведена кардіопротекторна активність досліджуваних засобів, їх здатність зменшувати вираженість запальної реакції, оксидативного стресу, покращувати функціональні показники міокарда та сприяти структурному відновленню тканини обґрунтовують перспективність їх подальшого клінічного вивчення. Практична цінність роботи полягає також у можливості використання запропонованих експериментальних моделей та алгоритмів оцінки ефективності для доклінічного тестування нових кардіотропних засобів.

В освітньому процесі матеріали дисертації можуть слугувати сучасною науково обґрунтованою базою для викладання дисциплін біомедичного профілю – патологічної фізіології, кардіології, імунології, біохімії, фармакології, клітинних і тканинних біотехнологій. Отримані результати доцільно інтегрувати у навчальні програми додипломної та післядипломної підготовки лікарів, а також у курси з регенеративної медицини та експериментальної кардіології, що сприятиме формуванню сучасного наукового мислення у здобувачів освіти.

Практична значущість роботи підтверджується впровадженням її результатів у діяльність закладів вищої освіти, наукових установ і закладів охорони здоров'я, підпорядкованих МОЗ України, НАМН України та МОН України. Наявність офіційних актів впровадження з зазначенням дат підтверджує реальне використання результатів у навчальному процесі, науковій роботі та практичній медицині.

Таким чином, дисертаційна робота має значне практичне значення, оскільки забезпечує поєднання фундаментальних досліджень із прикладними аспектами сучасної кардіології та регенеративної медицини, відповідає принципам трансляційної науки та сприяє впровадженню інноваційних біотехнологічних рішень у систему охорони здоров'я.

## **8. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).**

Дисертаційна робота є результатом самостійного наукового дослідження здобувача, виконаного з дотриманням вимог Закону України «Про освіту», Закону України «Про вищу освіту», чинних нормативно-правових актів МОН України та загальноприйнятих принципів академічної доброчесності.

У роботі відсутні ознаки академічного плагіату. Усі текстові запозичення, використані для обґрунтування теоретичних положень та аналізу сучасного стану проблеми, належним чином оформлені та супроводжуються коректними бібліографічними посиланнями на першоджерела. Цитування здійснено відповідно до встановлених вимог, із чітким розмежуванням авторського тексту

та запозичених матеріалів. Огляд літератури має аналітичний характер і демонструє самостійне узагальнення та критичне осмислення наукових джерел, а не їх механічне відтворення.

Ознак самоплагіату також не виявлено. Результати, що раніше були оприлюднені у наукових публікаціях здобувача, використані у дисертації з дотриманням принципів прозорості: відповідні праці зазначені у списку публікацій, а їх інтеграція в текст дисертації здійснена з урахуванням вимог до академічного цитування. Повторне використання власних матеріалів не має ознак некоректного дублювання та відповідає практиці представлення результатів комплексного дослідження.

У дисертаційній роботі відсутні ознаки фабрикації або фальсифікації даних. Усі наведені результати отримані в межах описаної методології, експериментальні дослідження проведені відповідно до затверджених протоколів із дотриманням біоетичних норм. Отримані дані належним чином задокументовані, статистично опрацьовані та представлені у вигляді таблиць, рисунків і аналітичних узагальнень. Методи статистичної обробки є сучасними, адекватними поставленим завданням і забезпечують відтворюваність результатів.

Текст дисертації відповідає вимогам академічного стилю, характеризується логічністю викладу, коректністю формулювань і послідовністю аргументації. Джерельна база є репрезентативною, актуальною та відображає належну обізнаність автора із сучасним станом наукової проблематики у вітчизняному та міжнародному контексті.

Таким чином, за результатами аналізу змісту дисертації та перевірки дотримання принципів академічної доброчесності підстав для виявлення академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації не встановлено. Дисертаційна робота є самостійно виконаним, добросовісним і науково обґрунтованим дослідженням, що відповідає чинним етичним та академічним стандартам.

## **9. Зауваження та дискусійні запитання щодо змісту дисертації.**

Дисертаційна робота є цілісним і завершеним самостійним науковим дослідженням здобувача. У ній послідовно реалізовано логіку наукового пошуку, обґрунтовано вибір і застосування методичних підходів, сформовано належну доказову базу отриманих експериментальних результатів. Матеріал викладено системно, аргументовано та з дотриманням внутрішньої структури, що свідчить про глибоке розуміння автором проблематики та високий рівень фахової підготовки.

Загалом позитивно оцінюючи дисертацію, доцільно висловити окремі зауваження, які не мають принципового характеру, однак можуть бути враховані з метою подальшого вдосконалення роботи:

1. У тексті подекуди зустрічаються стилістичні огріхи та складні синтаксичні конструкції, що певною мірою ускладнюють сприйняття окремих положень.

2. В окремих розділах трапляються переходи між змістовими блоками без достатньо розгорнутого логічного обґрунтування, що могло б посилити цілісність викладу.
3. Деякі висновки, залишаючись коректними за змістом, місцями перевантажені деталізованими числовими показниками, що дещо знижує їх узагальнювальний характер.

Водночас зазначені недоліки мають редакційний або дискусійний характер, не впливають на загальну наукову цінність роботи та не зменшують її теоретичного й практичного значення.

**У зв'язку з викладеним, виникають такі запитання:**

1. Встановлено кореляцію між відновленням балансу Th17/Treg і покращенням фракції викиду. Чи можна розглядати показник Th17/Treg як прогностичний біомаркер ефективності кардіопротекторної терапії, і які додаткові дослідження необхідні для його клінічної валідації?
2. Композит «альгінатний гідрогель + ЕСцП» продемонстрував контрольовану деградацію та пролонговане вивільнення пептидів. Які потенційні ризики імуногенності або неконтрольованої фібротизації можуть виникати при його клінічному застосуванні, з урахуванням ксеногенного походження екстракту?
3. З огляду на встановлену антиоксидантну, метаболічну та імуномодулюючу дію ЕСцП, який із виявлених механізмів автор вважає провідним у реалізації кардіопротекторного ефекту, та чи можна говорити про синергію цих механізмів як про єдину патогенетичну платформу терапії?

## **10. Загальний висновок та оцінка дисертаційної роботи**

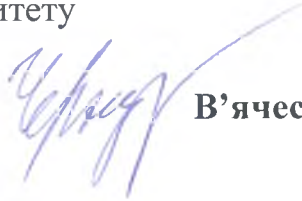
За результатами аналізу дисертаційної роботи та наукових публікацій, у яких висвітлені основні її положення дисертації **ЧИЖА Миколи Олексійовича** на тему «**Імунорегуляторні механізми кардіопротекторної дії мезенхімальних стромальних клітин та кріоекстрактів серця в умовах ішемічно-некротичного ураження міокарда**» подану до спеціалізованої вченої ради 64.051.33 при Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна МОН України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань І – Охорона здоров'я та соціальне забезпечення за спеціальністю І2 – Медицина (наукова спеціальність 14.03.08 – Імунологія та алергологія), можна зробити висновок, що за обсягом проведених теоретико-прикладних досліджень, актуальністю, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків вона відповідає вимогам 7, 8, 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021 р. № 1197 із змінами згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 502 від 19.05.2023 р. та № 507 від 03.05.2024 р., які висуваються до докторських дисертацій, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 р.

№ 40, та паспорту спеціальності 14.03.08 – Імунологія та алергологія, а її автор **ЧИЖ Микола Олексійович** заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.03.08 – Імунологія та алергологія.

### ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ

доктор медичних наук, професор,  
професор кафедри інфекційних хвороб  
та клінічної імунології медичного факультету  
Харківського національного університету  
імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України



**В'ячеслав ЧЕРНУСЬКИЙ**

### Відгук надійшов

до спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33 « 24 » березня 2026 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33  
при Харківському національному  
університеті імені В. Н. Каразіна  
Міністерства освіти і науки України  
доктор медичних наук, професор



**Тетяна ЛЯДОВА**

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ  
Начальник відділу  
кадрів

