

**ВІДГУК  
ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора медичних наук, професора  
**БАБАДЖАНА Володимира Даниловича,**  
професора кафедри внутрішньої медицини №2,  
клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої  
Харківського національного медичного університету  
Міністерства охорони здоров'я 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**

Обрана для дисертаційного дослідження тема, присвячена вивченню імунорегуляторних механізмів кардіопротекторної дії мезенхімальних стромальних клітин та кріоекстрактів серця в умовах ішемічно-некротичного ураження міокарда, є безперечно актуальною з огляду на сучасні медико-біологічні та соціальні виклики.

Серцево-судинні захворювання стабільно посідають провідне місце у структурі смертності та інвалідизації населення в усьому світі, а гострий інфаркт міокарда залишається однією з основних причин втрати працездатності та передчасної смерті. Незважаючи на значний прогрес у фармакотерапії та інтервенційній кардіології, проблема ефективного захисту міокарда від ішемічного ушкодження, зменшення зони некрозу та попередження патологічного ремоделювання серця досі не має остаточного вирішення. У цьому контексті особливої ваги набувають дослідження, спрямовані на розкриття імунних механізмів ушкодження та відновлення серцевого м'яза.

Сучасні уявлення про патогенез ішемічно-некротичних уражень міокарда розглядають імунну систему не лише як джерело запальної реакції, але і як ключовий регулятор репаративних та регенеративних процесів. Дисбаланс між

прозапальними та протизапальними імунними ланками, зокрема між субпопуляціями Treg і Th17, макрофагами M1/M2, визначає перебіг постінфарктного ремоделювання та прогноз захворювання. Тому пошук підходів, здатних цілеспрямовано модулювати імунну відповідь у бік регенерації, є одним із пріоритетних напрямів сучасної імунології та кардіології.

Особливу наукову й практичну цінність має порівняльне дослідження клітинних (мезенхімальні стромальні клітини) та безклітинних (екстракти кріоконсервованих фрагментів серця) біологічних засобів. МСК відомі своїми імуномодулювальними та паракринними ефектами, однак їх клінічне застосування обмежується низкою етичних, імунологічних і регуляторних чинників. У цьому зв'язку дослідження кріоекстрактів серцевої тканини, що містять комплекс регуляторних пептидів і біологічно активних молекул, є надзвичайно своєчасним та перспективним напрямом, який може запропонувати безпечну і технологічно доступну альтернативу клітинній терапії.

Актуальність роботи підсилюється її міждисциплінарним характером, що поєднує імунологію, кардіологію, кріобіологію та біотехнологію, а також використання кількох патогенетично різних моделей ушкодження міокарда. Це дозволяє глибше зрозуміти універсальні й специфічні механізми кардіопротекції та імунної регуляції.

Таким чином, дисертаційне дослідження Чиж Миколи Олексійовича є науково обґрунтованим, своєчасним і повністю відповідає сучасним потребам фундаментальної та прикладної медицини, а його результати мають важливе значення для розвитку нових імуномодулювальних стратегій лікування ішемічних уражень серця.

## **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, к. мед. н., 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, к. мед. н., старший дослідник Чиж М.О.).

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

Положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі Чиж Миколи Олексійовича, є науково обґрунтованими,

логічно послідовними та повністю впливають із поставленої мети, завдань дослідження і отриманих експериментальних результатів. Високий ступінь обґрунтованості забезпечується комплексним методологічним підходом, значним обсягом експериментального матеріалу та використанням сучасних методів дослідження.

Дослідження виконано на репрезентативній вибірці експериментальних тварин із застосуванням трьох патогенетично різних моделей ушкодження міокарда (ішемічної, кріонекротичної та токсичної), що дозволило всебічно оцінити універсальні та специфічні механізми кардіопротекції. Використання широкого спектра методів – електрофізіологічних, ехокардіографічних, біохімічних, імунологічних, морфологічних, імуногістохімічних та ультраструктурних – забезпечило багаторівневу верифікацію отриманих результатів і взаємне підтвердження даних.

Сформульовані наукові положення базуються на статистично достовірних результатах, оброблених із застосуванням адекватних параметричних і непараметричних методів математичної статистики. Коректність статистичного аналізу підтверджується перевіркою розподілу даних та використанням відповідних критеріїв значущості. Це свідчить про високу надійність і відтворюваність отриманих висновків.

Висновки дисертації логічно узагальнюють результати експериментальних досліджень та узгоджуються з сучасними уявленнями і даними вітчизняної й зарубіжної наукової літератури. Особливо переконливо обґрунтовано імунорегуляторні механізми кардіопротекторної дії мезенхімальних стромальних клітин та кріоекстрактів серця, зокрема їх вплив на баланс Treg/Th17, інтенсивність апоптозу, оксидативний стрес і процеси ремоделювання міокарда.

Практичні рекомендації, наведені в роботі, ґрунтуються на експериментально доведеній ефективності досліджуваних клітинних і безклітинних біологічних засобів, є реалістичними, науково аргументованими та мають чітку прикладну спрямованість. Їх доцільність підтверджується актами впровадження в наукову, освітню та практичну діяльність закладів охорони здоров'я й вищої медичної освіти України.

Таким чином, ступінь обґрунтованості положень, висновків і практичних рекомендацій дисертації є високим, а отримані результати заслуговують на довіру та можуть бути використані для подальшого розвитку імуномодулювальних і регенеративних підходів у кардіології.

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

Дисертаційна робота Чижа Миколи Олексійовича містить сукупність науково обґрунтованих положень і результатів, які характеризуються істотною науковою новизною та високим рівнем достовірності. Уперше з позицій системного імунологічного аналізу здійснено порівняльне дослідження імунорегуляторних механізмів кардіопротекторної дії мезенхімальних

стромальних клітин та кріоекстрактів серця за умов ішемічно-некротичного ушкодження міокарда.

Уперше встановлено, що введення мезенхімальних стромальних клітин і кріоекстрактів серця супроводжується спрямованою модуляцією імунної відповіді з переважанням протизапальних і регенеративних механізмів, що проявляється нормалізацією балансу між Treg- і Th17-лімфоцитами, зсувом макрофагальної поляризації в бік фенотипу M2, зниженням експресії прозапальних цитокінів та інтенсивності апоптозу кардіоміоцитів. Отримані дані істотно розширюють сучасні уявлення про роль імунної системи у формуванні кардіопротекторних ефектів біологічних терапевтичних агентів.

Новим є обґрунтування концепції кардіопротекторної дії кріоекстрактів серця як ефективного безклітинного підходу, здатного відтворювати ключові паракринні та імуномодулювальні ефекти мезенхімальних стромальних клітин. Уперше доведено, що кріоекстракти серця не лише зменшують зону некротичного ушкодження міокарда, але й активно впливають на процеси постнекротичного ремоделювання, ангіогенез і відновлення скоротливої функції серця.

Наукову новизну також становить отримання нових експериментальних даних щодо залежності вираженості імунорегуляторних і кардіопротекторних ефектів від характеру ушкодження міокарда (ішемічного, кріонекротичного або токсичного). Показано, що ефективність клітинних і безклітинних біологічних засобів має як універсальні, так і модель-специфічні прояви, що має принципове значення для подальшої персоніфікації терапевтичних підходів.

Достовірність сформульованих у дисертації положень забезпечується методологічною коректністю дослідження, достатнім обсягом експериментального матеріалу та застосуванням комплексу сучасних взаємодоповнювальних методів дослідження. Для підтвердження отриманих результатів використано морфологічні, імуногістохімічні, ультраструктурні, біохімічні, імунологічні та функціональні методи, що дозволило здійснити багаторівневу верифікацію даних.

Статистичну обробку результатів виконано з використанням адекватних методів математичної статистики з перевіркою нормальності розподілу та застосуванням параметричних і непараметричних критеріїв оцінки значущості. Узгодженість результатів, отриманих різними методами, їх відтворюваність та відповідність даним сучасної наукової літератури свідчать про високу достовірність положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Таким чином, одержані в дисертаційній роботі результати характеризуються значною науковою новизною, є достовірними та роблять вагомий внесок у розвиток імунологічних і кардіологічних аспектів регенеративної медицини.

Новизна підтверджується і тим, що за матеріалами дисертації опубліковано цілий ряд статей в фахових виданнях. Крім того, автор посилається на *власні монографії* про новітні терапії, що теж свідчить про масштабність і унікальність зібраного матеріалу.

## **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 й системно викладені в опублікованих працях автора. Зміст публікацій відображає всі ключові етапи виконання дисертаційної роботи, логіку наукового пошуку та відповідає меті й завданням дослідження, визначеним у дисертації та авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано низку наукових праць у фахових наукових виданнях України та зарубіжжя, що входять до переліку наукових видань, рекомендованих для оприлюднення результатів дисертаційних досліджень. Загалом за темою дисертації опубліковано 72 наукові роботи, з яких 61 безпосередньо висвітлюють основні результати дослідження, а ще 11 – доповнюють його, розширюючи спектр аналізу теоретичних і практичних аспектів тематики дослідження. У цих публікаціях висвітлено результати експериментальних досліджень щодо кардіопротекторної дії мезенхімальних стромальних клітин і кріоекстрактів серця, особливостей їх впливу на функціональний стан міокарда, імунні та запальні реакції, процеси апоптозу, оксидативного стресу й постінфарктного ремоделювання. Представлені матеріали дозволяють повною мірою оцінити наукову новизну, теоретичну значущість і практичну спрямованість отриманих результатів.

Розподіл авторського внеску в колективних публікаціях є чітко визначеним і не викликає сумнівів, а представлені в них результати безпосередньо пов'язані з темою дисертації та особисто отримані здобувачем або виконані за його безпосередньої участі. Опубліковані роботи достатньо інформативні, містять необхідні експериментальні дані, їх аналіз та наукове обґрунтування.

Результати дисертаційного дослідження пройшли належну апробацію на наукових форумах різного рівня, зокрема на вітчизняних і міжнародних з'їздах, конгресах, симпозіумах і науково-практичних конференціях, присвячених актуальним проблемам імунології, кардіології, кріобіології та регенеративної медицини. Підтвердженням активної апробаційної роботи є 30 тез доповідей, представлених на наукових форумах, із яких 10 – у матеріалах закордонних конференцій. У тезах у стислій, але змістовній формі висвітлено результати кожного з розділів експериментальної частини дисертації. Доповіді та публічні обговорення отриманих результатів сприяли їх критичному аналізу, підтвердженню наукової значущості та уточненню окремих положень роботи.

Таким чином, основні положення дисертації достатньо повно відображені в опублікованих наукових працях, а результати дослідження пройшли широку й належну апробацію, що відповідає чинним вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня та підтверджує завершеність і наукову зрілість виконаної роботи.

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

Дисертаційна робота Чиж Миколи Олексійовича є завершеним самостійним науковим дослідженням, у якому на високому науково-методичному рівні розв'язано актуальну наукову проблему, що має істотне теоретичне й практичне значення для сучасної імунології та кардіології. Зміст дисертації повністю відповідає заявленій темі, меті та поставленим завданням, які послідовно реалізовані в усіх розділах роботи.

Дисертація складається з 536 сторінок, з яких 441 сторінка припадає на основний текст. Структурно робота включає вступ, вісім основних розділів, аналітичний підсумковий блок, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додаток. Така побудова забезпечує внутрішню логіку викладу, дозволяє послідовно розкрити тему дослідження і дає змогу читачеві орієнтуватися в широкому обсязі матеріалу.

**Вступ** містить загальну характеристику структури роботи, що формує попереднє уявлення про зміст і спрямованість дисертації.

**Розділ 1 (Огляд літератури)** Огляд літератури, викладений у першому розділі дисертації, присвяченому патогенетичним механізмам та сучасним терапевтичним підходам до лікування гострого коронарного синдрому, виконано на високому науково-методичному рівні та свідчить про ґрунтовну обізнаність автора з сучасним станом досліджуваної проблеми. Автором проаналізовано значний масив актуальних вітчизняних і зарубіжних джерел, у тому числі публікації останніх років, що забезпечує сучасність і наукову релевантність огляду.

У підрозділі 1.1 дисертації детально розглянуто багаторівневі детермінанти ішемічного ушкодження серця, зокрема клітинні стресові відповіді, порушення мітохондріальної функції та розвиток ендотеліальної дисфункції. Автор послідовно висвітлює ключові молекулярні та клітинні механізми, які лежать в основі ішемічно-некротичного ушкодження міокарда, акцентуючи увагу на взаємозв'язку енергетичного дефіциту, оксидативного стресу, кальцієвого дисбалансу та дисфункції ендотелію. Аналіз літературних даних є критичним, структурованим і логічно вибудованим.

Підрозділ 1.2 присвячений механізмам формування імунної відповіді при ішемічному ушкодженні серця. У ньому комплексно розглянуто послідовність подій – від первинних молекулярних сигналів у пошкоджених кардіоміоцитах до розвитку системної та локальної запальної реакції. Автор аргументовано висвітлює роль вродженого й адаптивного імунітету, участь прозапальних і протизапальних цитокінів, а також значення імунної регуляції у процесах репарації та структурної перебудови серцевої тканини. Особливої уваги надано сучасним уявленням про баланс між ушкоджувальними та відновними імунними механізмами, що безпосередньо підводить до наукової проблематики дисертації.

У підрозділі 1.3 наведено ґрунтовний аналіз сучасного стану застосування кріоконсервованих клітин і тканинних екстрактів у кардіопротекції. Автор систематизує дані щодо механізмів їх дії, переваг і обмежень клітинних та

безклітинних підходів, а також окреслює наявні суперечності й недостатньо вивчені аспекти проблеми. Логічно обґрунтовано доцільність подальших досліджень у цьому напрямі, що формує чітке підґрунтя для вибору теми, мети та завдань власної експериментальної роботи.

Загалом огляд літератури є цілісним, добре структурованим, аналітичним і не носить компілятивного характеру. Він чітко окреслює сучасний стан проблеми, виявляє невирішені питання та переконливо обґрунтовує необхідність проведення представленого дисертаційного дослідження.

**Другий розділ** «Матеріали та методи дослідження» дисертаційної роботи Чижа Миколи Олексійовича викладений на високому науково-методичному рівні, відзначається винятковою повнотою, деталізацією та відповідає сучасним вимогам до експериментальних біомедичних досліджень. Обсяг і різноплановість застосованих методів повністю узгоджуються з метою та завданнями дисертації й забезпечують високу достовірність отриманих результатів. Описано експериментальні моделі, лабораторні методики, етичні аспекти роботи з тваринами та статистичні підходи до аналізу ефективності. Така деталізація забезпечує відтворюваність і достовірність результатів.

Дослідження проведено на 916 рандомбредних статевозрілих нелінійних лабораторних щурах-самцях масою 200–220 г, яких утримували у віварії Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України. Комплексна програма досліджень була розглянута та схвалена Комітетом з біоетики при ІПКіК НАН України (витяги з протоколів № 2 від 22.02.2016 р. та № 2 від 23.02.2021 р.), що підтверджує дотримання автором міжнародних і національних біоетичних норм.

У роботі чітко охарактеризовано використані кріоконсервовані біологічні засоби. Алогенні мезенхімальні стромальні клітини вводили внутрішньовенно у дозі  $1,2 \times 10^6$  клітин через 1 годину після моделювання інфаркту міокарда; методики їх виділення та фенотипування відповідають загальноприйнятим протоколам. Як безклітинний біологічний засіб застосовували екстракт кріоконсервованих фрагментів серця поросят із визначеною кінцевою концентрацією пептидів, що вводився у стандартизованому дозуванні. Використання референс-препаратів («Кордарон», «Метапролол») забезпечує коректність порівняльної оцінки ефективності досліджуваних підходів.

Експериментальна частина виконана з використанням трьох патогенетично різних моделей гострої ішемії та некрозу міокарда: перев'язки лівої коронарної артерії, кріогенного некрозу міокарда та адреналінової міокардіодистрофії. Такий підхід дозволив всебічно оцінити кардіопротекторні та імуномодулювальні ефекти МСК і екстрактів серця за різних типів ушкодження. Формування експериментальних груп, їх чисельність і дизайн досліджень свідчать про ретельну рандомізацію та статистичну коректність планування.

Автором застосовано надзвичайно широкий спектр методів дослідження: електрокардіографічні та телеметричні методи аналізу серцевого ритму, ехокардіографію, прижиттєву мікроскопію мікрогемоциркуляторного русла, біохімічні, імунологічні (ІФА, проточна цитометрія), морфологічні,

імуногістохімічні та ультраструктурні дослідження. Особливої уваги заслуговує детальне вивчення біодеградації альгінатних гідрогелів, кінетики вивільнення пептидів, молекулярно-масового розподілу пептидних фракцій та їх імуномодуючих властивостей *in vitro* та *in vivo*.

Методи статистичної обробки результатів підібрані адекватно до характеру даних і включають перевірку нормальності розподілу, оцінку однорідності дисперсій та застосування параметричних і непараметричних критеріїв із коректним поданням результатів. Це забезпечує об'єктивність інтерпретації та високу надійність висновків.

Загалом розділ «Матеріали та методи дослідження» є методологічно вивіреним, надзвичайно інформативним і повністю відповідає сучасним стандартам експериментальної науки, що суттєво підсилює наукову цінність і достовірність дисертаційної роботи.

**У розділі 3** автором проведено ґрунтовний порівняльний аналіз трьох моделей експериментального некрозу міокарда: перев'язки лівої коронарної артерії (ЛКА), кріодеструкції та адреналін-індукованої міокардіодистрофії. Переконливо показано, що модель перев'язки ЛКА відтворює класичний трансмуральний інфаркт із типовими ЕКГ-ознаками (патологічний зубець Q, елевація ST, інверсія T), вираженим порушенням мікроциркуляції, масивною нейтрофільно-макрофагальною інфільтрацією та формуванням зрілого рубця до 30-ї доби. Кріомодель характеризується високою стандартизованістю ушкодження, відсутністю ішемічної фази та контрольованою глибиною некрозу при нульовій летальності, що робить її перспективною для тестування біотехнологічних підходів. Адреналінова модель відображає токсичне ураження з домінуванням оксидативного стресу, вазоспазму та асептичного запалення.

Особливої уваги заслуговує аналіз цитокинового профілю та активації NLRP3-інфламасоми. Автором встановлено фазну динаміку IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  і TGF- $\beta$ , що корелює з морфологічними та електрофізіологічними змінами, а також продемонстровано послідовність фаз: цитодеструкція  $\rightarrow$  асептичне запалення  $\rightarrow$  грануляційна тканина  $\rightarrow$  фіброз.

**У розділі 4** обґрунтовано використання альгінатних гідрогелів як біосумісної та біодеградуєчої платформи для локальної доставки біоактивних пептидів. Доведено залежність механізму масоперенесення від концентрації альгінату, що дозволяє регулювати кінетику вивільнення. Метод флуоресцентного зондування (Seta-470, Seta-560, Seta-650) продемонстрував ефективність моніторингу біодеградації *in vivo*; період напіврозпаду гідрогелю у міокарді становив 6–8 діб, що є клінічно доцільним для профілактики ранніх постінфарктних ускладнень. Показано також феномен зворотної дифузії білків, що свідчить про двосторонню біохімічну взаємодію імплантату з тканиною.

Важливим є встановлення імунобіологічної активності ЕСцП, який характеризується переважанням низькомолекулярних пептидів та здатністю модулювати активність макрофагів і Т-лімфоцитів, впливати на експресію NLRP3 і секрецію прозапальних цитокинів. Молекулярно-масовий профіль

пептидів обґрунтовано запропоновано як чутливий маркер фазності інфаркту міокарда.

**Розділи 5–7** присвячені оцінці кардіопротекторної, антиоксидантної та метаболічної дії МСК і ЕСцП. За даними ЕКГ-аналізу встановлено, що МСК сприяють частковій нормалізації електрофізіологічних показників при ішемічній моделі, тоді як ЕСцП забезпечує виражений антиаритмічний ефект у моделях кріонекрозу та адреналінового ушкодження. Ехокардіографічні дослідження підтвердили покращення фракції викиду та зменшення дилатації лівого шлуночка.

Принципово важливим є встановлення тісного зв'язку між співвідношенням Th17/Treg і систолічною функцією серця. Відновлення імунного балансу під впливом МСК та особливо ЕСцП супроводжувалося достовірним покращенням фракції викиду, що свідчить про імунорегуляторний механізм кардіопротекції.

Дослідження антиоксидантної системи продемонструвало, що МСК і ЕСцП знижують інтенсивність перекисного окиснення ліпідів, підвищують активність СОД, каталази, глутатіонпероксидази, нормалізують лактатно-піруватний обмін і рівень макроергічних сполук, що свідчить про стабілізацію мітохондріального метаболізму.

Морфологічний та імуногістохімічний аналіз (**розділ 8**) підтвердив прискорення репаративних процесів, посилення неоангіогенезу, зменшення площі рубцевої тканини та модифікацію макрофагальної відповіді (CD68<sup>+</sup>, M1/M2), що узгоджується з функціональними показниками.

До безперечних переваг роботи належать: комплексний міждисциплінарний підхід; використання трьох валідованих моделей; поєднання морфологічних, електрофізіологічних, імунологічних і біохімічних методів; обґрунтування нової біополімерної системи локальної доставки.

Розділ «**Аналіз та узагальнення результатів проведених досліджень**» відзначається системністю, логічною послідовністю та глибокою інтерпретацією отриманих даних. Автором здійснено комплексне порівняння трьох моделей ушкодження міокарда – ішемічної (перев'язка ЛВА), кріогенної та адреналінової, що дозволило визначити їх патоморфологічні, імунобіохімічні та функціональні особливості.

Переконливо показано, що ішемічна модель супроводжується найвираженішою запальною реакцією з гіперактивацією NLRP3-інфламасоми та максимальним підвищенням IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  і IL-6, що корелює з глибиною некрозу та тривалістю рубцювання. Кріогенна модель характеризується високою відтворюваністю, контрольованістю зони ураження та швидшою репарацією. Адреналінова модель відображає токсичний механізм ушкодження з домінуванням системної стрес-реакції та розвитком дифузного кардіосклерозу.

Вагомим науковим результатом є обґрунтування застосування альгінатного гідрогелю як біосумісного імплантата. Доведено його оптимальні механічні властивості, прогнозовану біодеградацію та здатність забезпечувати контрольоване вивільнення біоактивних речовин. Показано, що тривалість

перебування гідрогелю в міокарді відповідає критичному ранньому постінфарктному періоду.

Встановлено діагностичну та прогностичну цінність змін пептидного профілю сироватки крові як маркера фазності некротичного процесу та активації вродженого імунітету. Порівняльний аналіз терапевтичних підходів засвідчив, що МСК більш ефективні при ішемічному ушкодженні, тоді як ЕСцП – при кріогенній та адреналіновій моделях, сприяючи зменшенню оксидативного стресу, пригніченню NLRP3-запалення та відновленню функції міокарда.

Загалом результати мають вагоме теоретичне й практичне значення та свідчать про високий науковий рівень виконаного дослідження.

У **висновках** дисертації сформульовано низку положень, які повністю відображають результати дослідження. Вони логічно пов'язані з поставленими завданнями та відповідають основній меті роботи. Практичні рекомендації спрямовані на впровадження результатів у науково-дослідну та клініко-лабораторну практику, зокрема в галузі кардіології, експериментальної фармакології, розробки імунобіологічних препаратів.

Кожен висновок підтверджений конкретними результатами. Обґрунтовано використання альгінатних гідрогелів як біосумісних носіїв для контрольованого вивільнення пептидів. Показано їх локальну стабільність, прогнозовану деградацію протягом 7–14 діб та здатність модулювати макрофагальну і Т-клітинну відповідь у бік протизапального фенотипу.

Отримані результати експериментально обґрунтовують доцільність застосування МСК і кріоекстрактів як перспективних засобів клітинної та безклітинної терапії гострих ішемічних ушкоджень міокарда.

**Список використаних джерел** відзначається тематичною глибиною, джерельною репрезентативністю та актуальністю. Переважна частина джерел належить до провідних міжнародних баз даних, що підтверджує інтегрованість дисертації у сучасний глобальний науковий простір.

У додатках наведено відомості про акти впровадження результатів дослідження в роботу 6 установ. Такий підхід підтверджує завершеність і прикладну орієнтацію наукової роботи.

**Загалом, структура дисертації** є чіткою, логічно вивіреною і відповідає класичним канонам наукової роботи. Вступ формулює проблему, мету і завдання, які потім послідовно вирішуються у розділах результатів. Кількість розділів значна (8), але це зумовлено багатоаспектністю роботи. Кожен розділ присвячений або певному блоку (огляд, методи), або окремому експериментальному методу, що дуже зручно для сприйняття.

У дисертаційній роботі простежується чітка **наукова логіка** викладу матеріалу. Структура дослідження побудована послідовно: від аналізу сучасного стану проблеми та обґрунтування актуальності – до формування мети й завдань, опису методології, представлення результатів і їх узагальнення. Кожен розділ органічно пов'язаний із попереднім, а отримані експериментальні дані логічно підводять до сформульованих висновків. Така композиційна

цілісність забезпечує системне сприйняття матеріалу та відображає високий рівень наукового мислення автора.

**Стиль викладу** відзначається науковою коректністю, термінологічною точністю та змістовною насиченістю. Автор послідовно використовує сучасний понятійний апарат кардіології, імунології та регенеративної медицини, уникаючи декларативності та надмірної описовості. Формулювання є чіткими, аргументованими й відповідають вимогам академічного письма. Водночас складні експериментальні аспекти подано доступно, з належним поясненням причинно-наслідкових зв'язків.

**Наукова аргументація** базується на достатньому обсязі експериментальних даних, їх статистичній обробці та порівняльному аналізі різних моделей ушкодження міокарда. Автор не лише констатує отримані результати, а й інтерпретує їх у контексті сучасних наукових уявлень, зіставляючи з даними літератури. Це свідчить про глибоке розуміння механізмів імунорегуляції, оксидативного стресу та ремоделювання міокарда.

**Ілюстративний матеріал** (таблиці, графіки, мікрофотографії, результати ЕКГ та УЗД) є інформативним і доцільним. Він не дублює текст, а доповнює його, забезпечуючи наочність і підвищуючи доказовість дослідження. Представлені морфологічні та імуногістохімічні зображення переконливо підтверджують висновки щодо репаративних процесів і зменшення запалення.

Загалом дисертація характеризується високим рівнем логічної організації, наукової аргументованості та переконливості викладу, що свідчить про зрілість дослідника та завершеність виконаної наукової роботи. Отже, дисертація є концептуально завершеним науковим дослідженням, у якому забезпечено повну відповідність змісту до вимог, що пред'являються до докторських дисертацій.

## **7. Практичне значення роботи.**

Практичне значення дисертаційної роботи Чиж М.О. полягає у формуванні науково обґрунтованої експериментальної бази для впровадження новітніх біотехнологічних підходів у кардіології та регенеративній медицині. Отримані результати мають виразну прикладну спрямованість і створюють передумови для трансляції експериментальних напрацювань у клінічну практику.

**У науково-дослідній сфері** матеріали роботи можуть бути використані як методологічне підґрунтя для подальшого вивчення імунорегуляторних, антиоксидантних, метаболічних та кардіопротекторних властивостей мезенхімальних стромальних клітин і кріоекстрактів органного походження. Запропоновані моделі ушкодження міокарда та підходи до оцінки NLRP3-залежного запалення, оксидативного стресу й ремоделювання серця можуть застосовуватися при розробці нових біосумісних терапевтичних платформ, систем контрольованої доставки біоактивних речовин та комбінованих клітинно-безклітинних технологій.

У практичній діяльності закладів охорони здоров'я результати дослідження можуть слугувати науковим обґрунтуванням розширення підходів до застосування безклітинних біопрепаратів у комплексній терапії ішемічних уражень міокарда. Доведений кардіопротекторний, протизапальний та антиоксидантний потенціал кріоекстрактів і МСК відкриває перспективи створення нових засобів допоміжної терапії гострого коронарного синдрому та постінфарктного ремоделювання.

В освітньому процесі результати роботи можуть бути використані під час викладання дисциплін біомедичного профілю (патофізіологія, кардіологія, імунологія, клітинна біологія, біотехнологія) як сучасний приклад інтеграції експериментальної медицини та регенеративних технологій. Матеріали дисертації сприяють розширенню уявлень про механізми кардіопротекції, імуномодуляції та відновлення міокарда.

Таким чином, отримані результати мають важливе практичне значення, поєднуючи фундаментальні наукові положення з перспективами їх клінічного застосування.

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

Під час ознайомлення з дисертаційною роботою та науковими публікаціями Чижа М.О. ознак самоплагіату не встановлено. Раніше опубліковані праці, у яких висвітлено окремі результати дослідження, належним чином відображені у переліку наукових публікацій та коректно інтегровані у зміст дисертації з урахуванням вимог академічної етики.

Достовірність представлених результатів не викликає сумнівів. Автор демонструє послідовну логіку побудови дослідження, обґрунтований вибір методології та використання сучасних лабораторних і статистичних методів обробки даних. Матеріали, наведені у таблицях, графіках і рисунках, узгоджуються з текстовим викладом, є взаємопов'язаними та підтверджують сформульовані положення і висновки. Ознак фабрикації, фальсифікації чи маніпулятивної інтерпретації даних не виявлено.

Дисертація характеризується належним рівнем опрацювання джерельної бази, що охоплює широкий спектр сучасних вітчизняних і зарубіжних наукових праць. Посилання оформлені коректно, а використання літературних джерел має аналітичний, а не компілятивний характер.

Окремо слід відзначити дотримання автором принципів академічної доброчесності та етичних норм наукової діяльності. Дисертант продемонстрував високий рівень культури наукової комунікації, самостійність мислення та відповідальність у представленні власних результатів.

Отже, дисертаційна робота Миколи Олексійовича Чижа відповідає вимогам академічної доброчесності, визначеним чинним законодавством України та міжнародними стандартами у сфері науки й вищої освіти, і є результатом самостійного, оригінального та методологічно виваженого дослідження.

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

Дисертаційна робота є масштабним і змістовним науковим дослідженням, у якому використано широкий спектр сучасних експериментальних моделей та методичних підходів. Праця має ознаки цілісності й концептуальної завершеності, свідчить про високий рівень наукової підготовки автора, його здатність до системного аналізу складних біомедичних процесів і узагальнення отриманих результатів:

1. В окремих місцях зустрічається недотримання єдності стилю (наприклад, змінюється спосіб подання даних або вживаються альтернативні назви для одного й того ж біологічного засобу).
2. В описі результатів є місця, де не витримано єдиного підходу до подання статистичних даних – інколи вказуються середні значення без довірчих інтервалів.
3. У деяких розділах спостерігається надмірна описовість, натомість бракує глибшої інтерпретації з точки зору сучасної імунобіології.

Вказані зауваження не мають принципового значення та не зменшують наукову та практичну цінність роботи.

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

1. На Вашу думку, все ж таки за кардіопротективними здібностями що ефективніше дія мезенхімальних стромальних клітин чи екстракт кріоконсервованих фрагментів органів?
2. В чому полягає кардіопротекторна активність екстракту кріоконсервованих фрагментів серця в умовах адреналінової міокардіодistroфії?
3. Чи існують ризики сенсibiliзації або формування антитіл до білкових компонентів екстракту кріоконсервованих фрагментів серця поросят?
4. При яких конкретних клінічних нозологіях (видах та клінічних формах захворювань у людини), на думку автора, впровадження отриманих результатів є найбільш доцільним?

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

За результатами аналізу дисертаційної роботи та наукових публікацій, у яких висвітлені основні 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

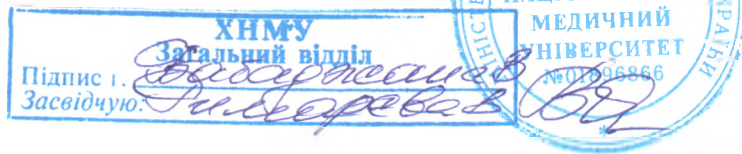
від 17.11.2021 р. № 1197 із змінами згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 502 від 19.05.2023 р. та № 507 від 03.05.2024 р., які висуваються до докторських дисертацій, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 р. № 40, та паспорту спеціальності 14.03.08 – Імунологія та алергологія, а 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 внутрішньої медицини №2,  
клінічної імунології та алергології  
Харківського національного медичного університету  
Міністерства охорони здоров'я України



**Володимир БАБАДЖАН**



### 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**