

**ВІДГУК
ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора медичних наук, професора

КУРЧЕНКА Андрія Ігоровича,

завідувача кафедри клінічної та лабораторної імунології,
алергології та медичної генетики

Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України
на дисертаційну роботу **ГЛАДКИХ Федора Володимировича**

на тему: **«Патогенетичне обґрунтування застосування безклітинних
кріоконсервованих біологічних засобів при експериментальній терапії
аутоімунних захворювань»**, 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

Протягом останніх десятиліть спостерігається неухильне зростання поширеності аутоімунної патології у всьому світі. В умовах глобального старіння населення, посилення дії факторів довкілля, високого рівня стресогенності життя, порушень мікробіому та епігенетичних зсувів, спектр і частота аутоімунних уражень продовжують розширюватися. Наразі понад 80 клінічно значущих нозологій мають аутоімунну природу, і за оцінками різних досліджень, від 5 % до 10 % населення країн із високим рівнем розвитку страждають на ту чи іншу форму імунного дисбалансу. Ці захворювання часто мають прогресуючий характер, резистентність до терапії, високий рівень коморбідності та схильність до формування незворотних морфо-функціональних змін в органах-мішенях.

Традиційна фармакотерапія таких захворювань, яка базується на пригніченні активності імунної системи, у багатьох випадках не дає змоги досягти довготривалої ремісії. Ба більше, хронічне застосування глюкокортикостероїдів, цитостатиків чи біологічних агентів часто супроводжується значним ризиком ускладнень, включаючи інфекційні процеси, метаболічні порушення, остеопороз, кардіоваскулярні події та неоплазії. У зв'язку з цим виникає нагальна потреба у створенні терапевтичних підходів, що не лише коригують симптоматику, а й впливають на глибинні механізми імунної дисрегуляції, стимулюють відновлення тканин та відновлюють імунний гомеостаз без імуносупресії.

Одним із перспективних напрямів, що відповідає цим вимогам, є використання безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів (*cell-free cryopreserved biological preparations*), які утворюються внаслідок специфічної обробки низькими температурами тканинного матеріалу. Ці засоби не містять клітинних елементів, але зберігають низку регуляторних молекул, включаючи фактори росту, мікроРНК, екзосоми, антизапальні цитокіни та матриксні компоненти, які виявляють широкий спектр біологічної активності. Відсутність клітинної складової забезпечує високу біобезпеку, мінімізує ризик імунної реактивності, виключає ймовірність індукції пухлинного росту або передачі інфекційних агентів.

Особливу цінність мають кріоекстракти плаценти, селезінки, а також кондиціоноване середовище мезенхімальних стромальних клітин, що здатні впливати на критично важливі етапи розвитку і підтримки аутоімунного процесу – від презентації аутоантигену до диференціювання регуляторних Т-клітин і балансу прозапальних та антизапальних цитокінів. Дослідження, спрямовані на вивчення таких засобів, можуть радикально змінити підходи до терапії, наближаючи медицину до концепції індукції імунної толерантності шляхом фізіологічної модуляції, а не штучної супресії.

Крім того, сучасна парадигма аутоімунної патології все більше визнає системність ушкоджень. Часто при одній нозології виявляються порушення не лише одного, а кількох органів – як-от ураження суглобів при ревматоїдному артриті, нирок і центральної нервової системи при системному червоному вовчаку, або щитоподібної залози й серцевого м'яза при аутоімунному тиреоїдиті. Це зумовлює необхідність тестування потенційних лікувальних засобів на низці моделей, що імітують різні органоспецифічні або системні варіанти аутоімунних реакцій. Таким чином, обґрунтованим і доцільним є застосування панелі тваринних моделей – артриту, енцефаломієліту, нефриту, гепатиту, тиреоїдиту, міокардиту – для комплексної оцінки ефективності біологічного засобу.

Наукова і практична значущість теми також посилюється наявністю незадоволеного клінічного запиту. Сучасна медицина потребує засобів, які б одночасно зменшували рівень хронічного запалення, підтримували репаративні процеси, зменшували ступінь органного пошкодження, а також могли б бути адаптовані для тривалого застосування без суттєвого ризику ускладнень. Безклітинні кріоконсервовані продукти мають усі передумови для такого застосування. Зокрема, можливість зберігання, стандартного дозування, повторного введення та сумісності з іншими терапевтичними підходами забезпечують їм переваги перед клітинними формами біотерапії.

Таким чином, тема дисертаційного дослідження, присвяченого патогенетичному обґрунтуванню ефективності безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів у лікуванні експериментальних форм аутоімунної патології, є безсумнівно сучасною, міждисциплінарною, комплексною та практично орієнтованою. Вона повністю узгоджується з ключовими стратегічними пріоритетами світової та вітчизняної медицини.

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

Дисертаційне дослідження виконано в межах планової відомчої науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України на тему: «Вивчення ролі імунних, автоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування» (державний реєстраційний номер 0123U105022; термін виконання – 2023–2028 рр.; керівник – завідувач кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, кандидат медичних наук, доцент Волобуєва О. В.).

Тема дисертаційної роботи затверджена Вченою радою Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (витяг з протоколу № 17 від 2 жовтня 2023 р.).

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

Обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій, представлених у дисертації Гладких Ф.В., ґрунтується на ретельно продуманій дослідницькій стратегії, яка включає сучасну теоретичну базу, адекватно обрані експериментальні моделі та застосування багаторівневих методів аналізу. Автором послідовно реалізовано концепцію доказової верифікації, що забезпечує цілісність, надійність і валідність отриманих результатів.

У роботі системно поєднано комплекс патогенетично релевантних моделей експериментальної аутоімунної патології, що охоплюють різні органи-мішені, включаючи суглоби, мозок, щитоподібну залозу, нирки, серце та печінку. Такий підхід дає змогу не лише вивчити ефекти біопрепаратів у межах конкретної моделі, але й охопити спектр типових змін, притаманних різним варіантам аутоімунного запалення. Водночас це сприяє глибшому розумінню можливостей і обмежень безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів у контексті системної імунної дисфункції.

Особливої уваги заслуговує якісна деталізація експериментальних протоколів, що забезпечує прозорість методології. Автором чітко задокументовано всі етапи дослідження – від підготовки тварин до методів індукції аутоімунної патології, дозувань і режимів введення препаратів до статистичної обробки результатів. Застосовані методи відповідають сучасним стандартам доклінічних досліджень, дозволяючи отримати об'єктивні, кількісно виражені й статистично достовірні дані.

Формування положень і висновків відбувається у межах чітко вибудованої логіки дослідження. Позитивні ефекти біопрепаратів обґрунтовуються не лише фенотипічними змінами (наприклад, зменшення запальної інфільтрації), але й на рівні низки молекулярних маркерів. Зокрема, у роботі продемонстровано зниження експресії прозапальних цитокінів, нормалізацію рівня сироваткових індикаторів запалення, поліпшення низки маркерів функціонального стану уражених органів. Така багаторівнева система

оцінки дозволяє з упевненістю інтерпретувати ефекти досліджуваних засобів як патогенетично обґрунтовані, а не випадкові чи неспецифічні.

Наукова новизна результатів не заперечує їх практичної цінності – навпаки, рекомендації, сформульовані у дисертації, є прямим наслідком отриманих даних і відповідають актуальним запитам клінічної імунології та експериментальної медицини. Автор переконливо доводить, що безклітинні кріоекстракти та кондиціоноване середовище здатні не лише знижувати запальну реакцію, а й сприяти репаративним процесам на рівні тканин. У дисертації окреслено потенційні напрями застосування цих засобів у клінічній практиці як додаткової або підтримувальної терапії в умовах хронічної автоагресії.

Перевагою роботи є також критична інтерпретація даних – автор не обмежується лише описом позитивного ефекту, а й акцентує увагу на особливостях дії кожного препарату, відмінностях між моделями, динаміці відповіді, потенційних механізмах обмеженої ефективності в окремих експериментах. Такий підхід свідчить про високий рівень наукової доброчесності та усвідомлення складності патогенетичних взаємозв'язків при аутоімунних захворюваннях.

Особливо важливою є відповідність сформульованих положень і висновків актуальним положенням сучасної імунологічної науки. Відображення новітніх уявлень про роль позаклітинних везикул, тканинного мікрооточення, факторів толерантності та імуномодуляторів дозволяє розглядати отримані результати не як ізольовану експериментальну інформацію, а як внесок у формування нових терапевтичних парадигм. Обґрунтованість цього внеску підтримується ретельним літературним аналізом і логічним узгодженням висновків із сучасними теоретичними концепціями.

Таким чином, сформульовані у дисертаційній роботі положення, висновки та практичні рекомендації відповідають критеріям наукової валідності, демонструють високий ступінь емпіричної підтвердженості та є придатними для подальшої трансляції у прикладну площину. Вони повною мірою відповідають профілю дослідження за спеціальністю «Імунологія та алергологія» та підтверджують завершеність, самостійність і практичну значущість проведеної наукової праці.

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

Дисертаційна робота Гладких Ф.В. є прикладом новаторського підходу до вивчення потенціалу безклітинних кріоконсервованих біопрепаратів у модифікації перебігу аутоімунних захворювань. Наукова новизна дослідження полягає у поетапному, цілеспрямованому аналізі механізмів дії та терапевтичної ефективності трьох видів біологічних засобів у межах широкого спектра доклінічних моделей. Уперше в українській експериментальній імунології виконано паралельне дослідження кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин у шести патогенетично різних аутоімунних станах. Така мультивекторна

структура дослідження дозволяє побачити не лише загальні властивості засобів, але й оцінити їхню варіабельність ефектів залежно від мішеней ураження.

Суттєвим внеском у наукову новизну є спроба сформулювати нову терапевтичну концепцію: замість традиційної імуносупресії, яка часто призводить до побічних ефектів та імуноскомпрометованих станів, автор розглядає можливість регуляції імунної відповіді через тканинно-орієнтовану репаративну стимуляцію. Безклітинні препарати, згідно з наведеними результатами, діють не шляхом блокади окремих запальних каскадів, а через формування нового балансу між про- та антиефекторними компонентами місцевого імунного мікрооточення.

Новизну також становить методологія дослідження, в основі якої лежить міждисциплінарне поєднання імунологічних, функціональних, біохімічних і імунологічних підходів. Такий дизайн дозволив автору глибоко охарактеризувати як загальні, так і тканинно-специфічні ефекти засобів, а також – простежити кореляцію між рівнем структурної організації ушкоджень (макро- і мікрорівень) та динамікою імунного профілю. Вперше у межах подібного дослідження системно застосовано показники функціональної збереженості органів, зокрема нирок, печінки, серця, як критерії терапевтичної ефективності.

Автор також вводить нові підходи до інтерпретації ефективності біотерапевтичних агентів – не лише як протизапальних засобів, але як імуномодулювальних регуляторів, здатних відновлювати гомеостатичну толерантність до власних антигенів. Такий акцент виводить роботу за межі суто фармакологічного експерименту й наближає її до трансляційної імунології, де в центрі уваги перебуває баланс між ефективністю та безпечністю біологічної відповіді.

Окремої уваги заслуговує факт ретельної верифікації результатів за допомогою як кількісних (цифрових), так і якісних показників. Наприклад, поліпшення функціонального стану органів-мішеней супроводжуються паралельним зниженням біохімічних маркерів ураження (АЛТ, креатинін, тощо), а також – стабілізацією цитокінового профілю. Це виключає можливість хибнопозитивної інтерпретації результатів або їх випадковості.

Наукова цінність та новизна результатів підтверджується їх апробацією в межах фахових конференцій, публікаціями у спеціалізованих виданнях. Залучення результатів до науково-освітніх процесів і підготовки нових експериментальних протоколів вказує на високий ступінь практичної релевантності дослідження.

Узагальнюючи викладене, слід зазначити, що дисертаційна робота не лише містить значний обсяг нової експериментальної інформації, але й формує нову систему наукових уявлень про місце безклітинних кріоконсервованих біопрепаратів у структурі імунорегуляторних стратегій. Обґрунтованість та достовірність отриманих даних повністю відповідають вимогам до докторських дисертацій і створюють перспективи для їх подальшої трансляції в клінічну імунологію.

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

Загальна кількість наукових праць, підготовлених здобувачем за темою дисертації, становить 67. Із них 56 публікацій безпосередньо відображають основні наукові результати, які були отримані в процесі реалізації дисертаційної роботи. Це свідчить про систематичну роботу дослідника над формуванням цілісної наукової концепції та її ретельне розкриття у фаховій літературі. Ще 11 публікацій відображають додаткові аспекти дисертаційного дослідження, доповнюючи його методологічні та прикладні напрями, розширюючи рамки аналізу та підкреслюючи міждисциплінарні можливості запропонованих рішень.

Серед основних 56 наукових публікацій особливе значення мають 37 наукових статей. Із зазначених 37 статей 19 були оприлюднені у рецензованих фахових періодичних виданнях, які індексуються у міжнародній наукометричній базі Scopus.

Серед цих 19 Scopus-індексованих статей 2 опубліковано у закордонних виданнях, що свідчить про міжнаціональний інтерес до проблематики дослідження та підтверджує його відповідність актуальним викликам сучасної експериментальної медицини. Решта 17 статей опубліковані у фахових періодичних виданнях України. З них 9 оприлюднено у виданнях категорії А за спеціальністю І2 – Медицина, індексованих у базі Scopus. Ці публікації висвітлюють ключові аналітичні частини дослідження, у тому числі патофізіологічні механізми дії безклітинних біологічних агентів, експериментальні моделі аутоімунних уражень та імуномодуючі ефекти терапевтичних інтервенцій. 8 статей, опублікованих у виданнях категорії Б за спеціальністю І2 – Медицина, також індексованих у Scopus. Ці роботи деталізують низку прикладних аспектів дисертації, зокрема вплив біопрепаратів на показники біохімічної динаміки у динаміці терапії.

Крім вищезазначених статей, у вітчизняних фахових періодичних виданнях за спеціальністю І2 – Медицина категорії Б опубліковано ще 27 наукових статей. Вони також становлять важливу складову публікаційного масиву, оскільки орієнтовані на практичну медичну аудиторію та відображають етапи адаптації наукових результатів до потенційних клінічних реалізацій. У контексті міждисциплінарного підходу до вивчення імунних процесів в умовах аутоімунного запалення, 1 стаття була опублікована у фаховому виданні за спеціальністю Е1 – Біологія та біохімія. Це свідчить про широту теоретичної бази та інтеграцію даних з суміжних галузей.

Крім того, у межах дисертаційної роботи автор опублікував 19 тез доповідей. З них 3 тези увійшли до збірників матеріалів міжнародних наукових заходів, що проводилися за межами України, а 16 – були представлені у вітчизняних збірниках матеріалів науково-практичних конференцій. Така активність свідчить про системну апробацію дисертаційних результатів, їхню відкритість для професійної критики та позитивне сприйняття фаховим середовищем.

Особливої уваги заслуговує кількість одноосібно підготовлених публікацій, яких у доробку автора налічується 39. Це 20 наукових статей, з яких 6 опубліковано у виданнях, що індексуються у Scopus, та 19 тез доповідей. Така структура публікаційного портфоліо свідчить про самостійність дисертанта у плануванні, проведенні та аналізі наукових досліджень. Автор не лише глибоко занурився у власну тематику, але й продемонстрував готовність до наукової автономії та відповідальності за висунуті гіпотези, методи та інтерпретації.

Додаткові результати дисертації відображено ще у 11 наукових працях. Серед них 7 монографій, у яких дисертаційні положення були розгорнуті в ширшому контексті, з урахуванням суміжних теоретичних напрямів та сучасних трендів біомедичної науки. Окрім того, у двох статтях, опублікованих у Scopus-індексованих українських виданнях, і двох тезах доповідей, автор презентував результати вторинного аналізу, підсумки методологічних порівнянь та концептуальні підходи до імунорегуляції на тлі аутоімунного запалення.

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

Структура дисертації Гладких Ф.В. органічно поєднує загальну логіку наукового викладу з вимогами до оформлення докторських досліджень у галузі охорони здоров'я за спеціальністю 14.03.08 – Імунологія та алергологія. Змістовне наповнення дисертації відображає високий рівень теоретичної обґрунтованості, широку експериментальну базу, а також наявність практичної орієнтації дослідження. Загальний обсяг роботи становить 509 сторінок, з яких 330 сторінок займає основний текст, що свідчить про ґрунтовність та обсяг проведеної наукової праці. Структурно дисертація охоплює вступ, вісім основних розділів, підсумковий аналіз, висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури та додатки.

Вступ (19 сторінок, стор. 45–63) є логічно вибудованою прелюдією до основної частини дисертації. У ньому чітко окреслено актуальність теми, сформульовано мету та завдання дослідження, визначено об'єкт і предмет, описано наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

Розділ 1 (97 сторінок, стор. 64–160) присвячений огляду сучасної наукової літератури щодо етіології, патогенезу та терапевтичних підходів до лікування аутоімунних захворювань. Автор продемонстрував глибоке знання предмета, провівши системний аналіз понад 500 джерел, більшість з яких – англomовні публікації останніх років. У семи підрозділах цього розділу детально охарактеризовано роль клітинного та гуморального імунітету в патогенезі аутоімунних процесів, функції цитокінового каскаду, механізми імунотолерантності та імунотерапії. Особливе місце відведено аналізу потенціалу безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів, що слугує теоретичним підґрунтям для подальших досліджень.

Розділ 2 (37 сторінок, стор. 161–197) детально описує використані матеріали та методи дослідження. Представлені чіткі критерії формування експериментальних моделей шести типів аутоімунної патології: ад'ювантного

артриту, алергічного енцефаломієліту, аутоімунного тиреоїдиту, аутоімунного міокардиту, нефриту та гепатиту. Обґрунтовано вибір досліджуваних біологічних засобів (кріоекстракти плаценти та селезінки, кондиціоноване середовище мезенхімальних стромальних клітин), описано методики біохімічного аналізу, а також статистичні підходи до оцінки отриманих даних.

Розділ 3 (23 сторінки, стор. 198–220) присвячено порівняльній оцінці терапевтичної ефективності трьох біопрепаратів на моделі ад'ювантного артриту. Автором встановлено різну ступінь імуносупресивної активності засобів, із виявленням вираженого протизапального та репаративного потенціалу кондиціонованого середовища МСК. У роботі наведено кількісні показники структурних змін суглобів, вмісту прозапальних медіаторів та клінічні характеристики перебігу патологічного процесу у піддослідних тварин.

Розділ 4 (26 сторінок, стор. 221–246) висвітлює результати оцінки нейропротекторної дії біопрепаратів при експериментальному алергічному енцефаломієліті. У трьох підрозділах детально подано результати поведінкових тестів, енергетичних змін тканини спинного мозку, рівнів цитокінів та ступеня гліальної активації. Наведені дані свідчать про значне зниження нейрозапалення у групах, які отримували біологічні агенти, з найбільш вираженим ефектом у групі кріоекстракту плаценти.

Розділ 5 (19 сторінок, стор. 247–265) присвячено дослідженню тиреотропної активності безклітинних біопрепаратів на моделі аутоімунного тиреоїдиту. На основі імунологічних досліджень зроблено висновки щодо здатності препаратів знижувати автоагресивну активність лімфоцитів, відновлювати архітектуру тиреоїдної тканини та нормалізувати рівень тиреоїдних гормонів.

Розділ 6 (20 сторінок, стор. 266–285) містить результати експериментального моделювання аутоімунного міокардиту та вивчення кардіопротекторної дії досліджуваних засобів. У роботі наведено дані щодо функціонального стану міокарда, активності маркерів серцевого ушкодження, рівня цитокінів, а також ступеня апоптозу кардіоміоцитів. Встановлено, що застосування біопрепаратів зменшує вираженість запальної інфільтрації, зберігає структурну цілісність кардіальної тканини та покращує електрофізіологічні параметри серця.

Розділ 7 (15 сторінок, стор. 290–304) зосереджено на вивченні нефропротекторної дії біопрепаратів при аутоімунному нефриті. Вивчено функціональні показники нирок (креатинін, сечовина, сечовий білок)ю Отримані результати свідчать про зменшення гломерулярного та тубулоінтерстиціального ушкодження.

Розділ 8 (30 сторінок, стор. 307–336) присвячено дослідженню гепатопротекторної активності біопрепаратів на моделі аутоімунного гепатиту. У шести підрозділах послідовно описано показники гепатоцелюлярної функції, рівень трансаміназ, ступінь фіброзу та запальної інфільтрації печінки. Виявлено чіткий гепатотропний ефект, зниження активності печінкових ферментів та позитивну динаміку регенерації печінкової паренхіми.

Аналіз та узагальнення результатів (34 сторінки, стор. 337–370) є інтегруючим компонентом роботи, що об'єднує всі експериментальні дані у цілісну концепцію. Автор узагальнює отримані результати, демонструючи системність у підході до аналізу ефективності біологічних засобів, обґрунтовує можливі механізми їх дії, зокрема імуномодулювальну, антиапоптотичну та протизапальну активність.

Список використаної літератури (83 сторінки, стор. 377–459) є об'ємним і якісно сформованим, містить 698 джерел, з яких 562 – іноземні публікації останніх 10 років. Така кількість сучасних джерел свідчить про глибоку обізнаність автора з предметом дослідження та дозволяє віднести роботу до числа таких, що базуються на сучасній науковій доказовій платформі.

Додатки (стор. 460–509) містять перелік публікацій автора, відомості про апробацію, структуровані списки рисунків і таблиць, а також 19 актів впровадження результатів дослідження у практику. Цей розділ підтверджує практичну спрямованість дисертації.

Загалом, дисертаційна робота є завершеним, цілісним, самостійним науковим дослідженням, яке відповідає встановленим вимогам до докторських дисертацій. Структура роботи логічна, виклад матеріалу послідовний і переконливий, обсяг дослідження значний, а наукові положення – добре обґрунтовані як теоретично, так і експериментально. Дисертація має високу теоретичну цінність і безперечну практичну значущість для імунології, алергології та суміжних клінічних дисциплін.

7. Практичне значення роботи.

Практична цінність дисертаційного дослідження полягає в його чіткій орієнтації на актуальні завдання трансляційної медицини, де результати фундаментальних досліджень знаходять безпосереднє втілення у сфері охорони здоров'я, медичної освіти та наукового пошуку. Отримані дані мають прикладне значення у трьох ключових напрямках – освітньому, клінічному та дослідницькому, що свідчить про системний характер дослідження та його потенціал до мультидисциплінарного впровадження.

По-перше, результати можуть бути використані у професійній підготовці лікарів та науково-педагогічних кадрів у закладах вищої медичної освіти. Викладений у дисертації матеріал розширює уявлення про сучасні підходи до використання безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів – зокрема кріоекстракту плаценти (КЕП), кріоекстракту селезінки (КЕС) та кондиціонованого середовища мезенхімальних стромальних клітин (КС-МСК). Це дозволяє глибше висвітлити механізми імуномодуляції, органопротекції та міжсистемної взаємодії при аутоімунній патології. Результати можуть бути інтегровані у навчальні дисципліни за спеціальностями «Імунологія», «Клінічна імунологія», «Патофізіологія», «Клінічна фармакологія», а також у програми післядипломної освіти.

По-друге, робота має високу прикладну значущість для клінічної практики, оскільки її результати створюють передумови для розширення

показань до застосування засобів на основі КЕП, КЕС та КС-МСК у лікуванні аутоімунних захворювань різного профілю. Експериментальні моделі, в яких досліджено ефективність цих біопрепаратів (артрит, тиреоїдит, міокардит, нефрит, енцефаломієліт, гепатит), засвідчують потенціал мультисистемної дії та безпечність застосування. Таким чином, результати можуть бути корисними для практичних лікарів і клініцистів, які займаються імунореабілітацією, індивідуалізацією терапії та оптимізацією лікувальних стратегій.

По-третє, наукові висновки, отримані в дисертації, є вихідною точкою для подальших досліджень у галузі експериментальної імунології, клітинної терапії та регенеративної медицини. Вони можуть бути використані для проектування нових експериментальних підходів, побудови розширених досліджень з вивчення механізмів дії безклітинних біологічних засобів та обґрунтування їх використання при інших патологіях, зокрема хронічного та інфекційного генезу. Методологічна чіткість, комплексність дослідження та багаторівневий аналіз дії препаратів формують надійну основу для подальшого розвитку наукового напрямку.

Практичне значення результатів дисертації підтверджується широким впровадженням отриманих даних в освітній і клінічний процес у провідних вітчизняних установах. Акти впровадження засвідчують, що напрацювання автора активно використовуються в 18 наукових, освітніх та медичних закладах. Акти впровадження датовані періодом з грудня 2024 р. до лютого 2025 р., містять відповідні номери протоколів та засвідчують офіційне включення результатів у навчальні програми, плани наукових досліджень, а також у практичну роботу клінічних підрозділів.

Таким чином, дисертаційна робота характеризується високим рівнем трансляційного потенціалу. Її практичне значення підтверджено багатоступеневим використанням результатів у системі медичної науки, освіти та охорони здоров'я. Такий ступінь впровадження засвідчує не лише актуальність і новизну отриманих результатів, а й їхню доведену ефективність у професійній сфері.

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

Під час вивчення дисертаційної роботи Гладких Ф.В. не виявлено жодних ознак порушення академічної доброчесності. Проведений аналіз тексту засвідчив, що всі використані джерела наукової інформації мають коректні посилання, а цитати оформлені відповідно до вимог. Ознак академічного плагіату, самоплагіату, а також випадків фабрикації чи фальсифікації даних не зафіксовано. Автор забезпечив належний рівень достовірності наведених експериментальних результатів, які ґрунтуються на чітко описаній методології та підтверджені репрезентативними емпіричними даними. Висновки, викладені у дисертації, логічно витікають із отриманих результатів.

9. Зауваження та дискусійні запитання щодо змісту дисертації.

Дисертаційна робота Гладких Ф.В. справляє враження глибокого, методично вивіреного та цілісного дослідження, яке відповідає сучасним науковим підходам до експериментальної імунології та клінічної медицини. Автор виявив високу дослідницьку компетентність, належний рівень володіння матеріалом та вміння інтерпретувати результати в контексті сучасних світових уявлень. Разом з тим, у роботі є низка моментів, які, на мою думку, заслуговують на уточнення або доопрацювання:

1. У Розділі 1 зустрічається певна надмірність у повторенні загальних відомостей, які вже висвітлено у вступі, що дещо перевантажу роботу.
2. Деякі терміни (наприклад, «нейропротекція», «тиреотропний ефект») варто було б чіткіше визначити в тексті, з наведенням відповідної дефініції та літературного джерела.
3. Автором не завжди чітко окреслено, які саме параметри служили основними кінцевими точками в оцінці ефективності препаратів.
4. Висновки у деяких підрозділах дещо дублюють зміст загальних висновків і могли б бути більш лаконічними.

Зазначені зауваження не є критичними та жодним чином не знижують наукової і практичної значущості представленої дисертаційної роботи.

У процесі ознайомлення з матеріалами дослідження виникли наступні запитання, що можуть стати підґрунтям для наукової дискусії:

1. Який механізм дії КС-МСК, на Вашу думку, є провідним: гуморальна дія цитокінів чи залишкова активність факторів росту?
2. Чи оцінювалася взаємодія застосованих препаратів з іншими базисними засобами, що можуть використовуватися при лікуванні аутоімунних хвороб?
3. Чи можна вважати ефекти досліджуваних засобів неспецифічними імуномодуляторними, чи вони мають органоспецифічну направленість?
4. Чи розглядає автор можливість комерціалізації результатів дослідження як потенційної лінії фармакологічних засобів?

10. Загальний висновок та оцінка дисертаційної роботи

За результатами аналізу дисертаційної роботи та наукових публікацій, у яких висвітлені основні її положення дисертації **ГЛАДКИХ Федора Володимировича** на тему «**Патогенетичне обґрунтування застосування безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів при експериментальній терапії аутоімунних захворювань**», 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), 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 **ГЛАДКИХ Федір Володимирович** заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.03.08 – Імунологія та алергологія.

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри клінічної
та лабораторної імунології,
алергології та медичної генетики
Національного медичного
університету імені О. О. Богомольця
Міністерства охорони здоров'я України



Андрій КУРЧЕНКО

Підпис Андрія Ігоровича КУРЧЕНКА
завіряю

Національного медичного
університету імені О. О. Богомольця
Міністерства охорони здоров'я України

«23» грудня



Відгук надійшов

до спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33 «23» _____ 2025 р.

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



Сергій БИЧКОВ