

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, старшого наукового співробітника

ВОЛЯНСЬКОГО Андрія Юрійовича,

завідувача лабораторії імунореабілітології

Державної установи «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова

Національної академії медичних наук 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

Аутоімунні захворювання на сьогодні посідають одне з провідних місць серед хронічних неінфекційних патологій, які супроводжуються поступовою втратою функції уражених органів, високим рівнем інвалідизації, суттєвим зниженням якості життя пацієнтів, а у низці випадків – загрозою життю. Різноманіття клінічних форм, варіабельність перебігу, тривалий латентний період та складність діагностики обумовлюють значні труднощі у їх своєчасному виявленні й ефективному лікуванні. До основних причин такого становища належать як обмеженість сучасної патогенетичної терапії, так і недостатнє розуміння механізмів розвитку хронічного аутоімунного запалення в умовах пошкодження імунної толерантності.

Незважаючи на досягнення сучасної імунології у сфері розшифровки сигнальних шляхів, які регулюють баланс між толерантністю й автоагресією, клінічні можливості імуносупресивної терапії залишаються недостатніми. Імунодепресанти, глюкокортикостероїди, інгібітори цитокінів або хіміопрепарати, які широко застосовуються у лікуванні системних аутоімунних захворювань, можуть тимчасово покращувати симптоматику, але водночас викликають значну кількість побічних реакцій, формують імуносупресивні

стани, сприяють інфекційним ускладненням і не гарантують тривалої ремісії. Ці обставини визначають потребу в нових підходах до терапії, які б поєднували високу ефективність із спрямованою дією на ключові ланки імунопатогенезу.

Особливої уваги у цьому контексті заслуговує вивчення можливостей використання біологічних речовин тканинного походження, позбавлених клітинної складової. Такі препарати демонструють широкий спектр активності за рахунок наявності в їх складі біологічно активних молекул – цитокінів, хемокінів, факторів росту, матриксних білків, метаболітів, екзосом та мікроРНК. При цьому відсутність живих клітин дозволяє знизити імуногенність, мінімізувати ризик неконтрольованої проліферації або онкогенної трансформації, а також полегшує процес стандартизації, транспортування і клінічного застосування.

Актуальність розробки таких засобів обумовлюється також потребою в мультиорганній підтримці у пацієнтів із системною аутоімунною патологією, яка найчастіше уражає не один, а кілька життєво важливих органів – суглоби, центральну нервову систему, серце, щитоподібну залозу, нирки, печінку. На сьогодні накопичується все більше даних про здатність кріоекстрактів тканинного походження, зокрема плаценти й селезінки, а також продуктів, отриманих із кондиціонованого середовища мезенхімальних стромальних клітин, проявляти імуномодуючі, протизапальні, антиоксидантні та репаративні властивості без супутнього токсичного або імуносупресивного ефекту. Така дія дозволяє розглядати їх як потенційно безпечну та ефективну альтернативу або доповнення до класичних схем лікування, особливо у пацієнтів із резистентним перебігом хвороби або у випадках непереносимості стандартної терапії.

Окремо слід відзначити, що вивчення безклітинних біологічних продуктів є складовою одного з найперспективніших напрямів сучасної біомедицини – регенеративної терапії. У межах цього підходу здійснюється перехід від замісної або суто симптоматичної терапії до цілеспрямованої модифікації патогенезу, відновлення ушкоджених функцій органів і тканин, індукції стану імунної толерантності. Саме тому міжнародні наукові центри зосереджують зусилля на створенні безпечних, стандартизованих, технологічно адаптивних форм терапевтичних біопродуктів, які можуть бути ефективно застосовані у клінічній практиці без ризику ускладнень, пов'язаних із використанням живих клітин.

Тематика дисертаційної роботи, яка присвячена патогенетичному обґрунтуванню застосування безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів при експериментальній терапії аутоімунних захворювань, повною мірою відповідає цим актуальним проблемам сучасної медичної науки. Комплексна оцінка дії таких засобів на моделях аутоімунного артриту, енцефаломієліту, тиреоїдиту, міокардиту, нефриту та гепатиту дозволяє глибше зрозуміти їх вплив на імунну відповідь, регуляцію цитокінової активності, захист клітин-мішеней від запального ушкодження, підтримку органної цілісності та запобігання апоптозу.

Суттєвою перевагою підходу, застосованого в дослідженні, є комплексність – охоплення не одного, а декількох аутоімунних синдромів, що дозволяє здійснити порівняльну оцінку ефективності біологічних засобів у різних умовах імунопатологічного процесу. Такий підхід забезпечує не лише верифікацію ефективності, а й наближає дослідження до клінічної реальності, у якій ураження кількох систем організму є типовим для пацієнтів із системною аутоімунною патологією.

Особливої уваги заслуговує вибір біологічних матеріалів для створення терапевтичних засобів. Плацента є унікальним джерелом антизапальних, регенераторних та імунорегуляторних факторів, тоді як селезінка – центральний орган імунної системи, містить компоненти, що впливають на диференціювання Т-лімфоцитів, зокрема регуляторних субпопуляцій. Кондиціоноване середовище, отримане від стромальних клітин, відображає секреторний профіль цих клітин і може містити низку біомолекул із модуляторною дією на інфільтрацію тканин, активацію макрофагів, проліферацію ендотеліальних клітин і міграцію фібробластів.

Таким чином, тема дисертаційної роботи *ГЛАДКИХ Федора Володимировича* є надзвичайно актуальною, оскільки вона стосується однієї з центральних проблем клінічної імунології – розробки безпечних та ефективних методів лікування аутоімунних захворювань. Вона повністю відповідає сучасним науковим запитам, ґрунтується на доказовій базі, базується на використанні мультидисциплінарного підходу та відкриває перспективи для подальшого клінічного впровадження результатів.

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

Дисертаційна робота виконана в рамках відомчої науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України «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» (номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувача кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, к мед. н., доцент Волобуєва О.В.). Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради 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

У дисертаційній роботі *Федора Володимировича ГЛАДКИХ* належним чином забезпечено цілісність і логічну послідовність викладення результатів, що базуються на великому обсязі експериментального матеріалу та коректному застосуванні сучасних методів дослідження.

Дисертація вирізняється високим ступенем теоретичної обґрунтованості, яка забезпечується глибоким аналізом актуальної наукової літератури, що охоплює як фундаментальні аспекти імунопатогенезу аутоімунних захворювань, так і сучасні підходи до біотерапії із застосуванням безклітинних кріоконсервованих біологічних продуктів. Автор не лише систематизує наявні знання, а й демонструє критичне осмислення основних теоретичних положень, на яких ґрунтується власне експериментальне дослідження.

Методологія роботи є чітко структурованою, відповідає меті дослідження і охоплює низку актуальних експериментальних моделей аутоімунної патології, включаючи ад'ювантний артрит, експериментальний алергічний енцефаломієліт, аутоімунний тиреоїдит, нефрит, міокардит та гепатит. Такий підхід дозволяє не лише оцінити ефекти досліджуваних біопрепаратів у рамках окремих нозологій, а й встановити закономірності їх впливу на різні типи аутоімунного запалення, що уможливлює екстраполяцію результатів на широкий спектр клінічних ситуацій.

Особливу увагу заслуговує той факт, що в роботі **використано стандартизовані, відтворювані моделі патології на лабораторних тваринах**, що відповідають сучасним вимогам доклінічного етапу вивчення нових біологічних засобів. Проведені дослідження мають чітку логіку: від визначення загального впливу препаратів на клінічний перебіг захворювань до поглибленої біохімічної оцінки змін у тканинах органів-мішеней. Це дозволяє не лише виявити ефект, а й запропонувати патогенетичне пояснення механізмів його реалізації.

Отримані результати характеризуються внутрішньою узгодженістю та кореляцією між даними, отриманими різними методами. Зокрема, загальна позитивна динаміка функціонального стану супроводжувалася зменшенням рівня прозапальних цитокінів, нормалізацією імунного профілю, зниженням маркерів тканинного деструктивного процесу. У низці випадків ефект досліджуваних засобів перевищував або дорівнював ефективності традиційних референс-препаратів. Такі результати є не лише статистично достовірними, але й клінічно релевантними, що підтверджує їх практичну цінність.

Автор коректно застосував методи статистичної обробки даних, включаючи варіаційний аналіз, що забезпечує об'єктивність інтерпретації отриманих результатів. Застосування відповідних критеріїв достовірності дозволило зробити обґрунтовані висновки щодо переваг та обмежень кожного з досліджуваних біопрепаратів. Усі результати наведено з відповідними кількісними характеристиками, діаграмами, таблицями, що сприяє прозорості та науковій верифікації матеріалу.

Висновки, сформульовані у дисертації, логічно впливають із отриманих даних і охоплюють як загальні закономірності впливу безклітинних кріоконсервованих біологічних продуктів на перебіг аутоімунного процесу, так і специфічні особливості їх дії в умовах окремих моделей. Автор демонструє розуміння складної патогенетичної природи аутоімунних хвороб і чітко аргументує доцільність застосування нових засобів як потенційної терапевтичної опції, з акцентом на їх безпечність, відсутність імуносупресивного ефекту, наявність мультиорганного протекторного впливу.

Практичні рекомендації, запропоновані у дисертації, мають обґрунтований характер і містять конкретні положення щодо доцільності подальшого доклінічного й клінічного вивчення зазначених біопрепаратів. Вони сформульовані чітко, з урахуванням обмежень, притаманних

моделюванню експериментальної патології, та потенціалу для трансляції результатів у клінічну практику. Крім того, окремі елементи дослідження вже знайшли відображення у відповідних актах впровадження, що додає роботі прикладної значущості.

Таким чином, положення, висновки та практичні рекомендації, представлені у дисертаційній роботі, ґрунтуються на достовірних експериментальних даних, отриманих з дотриманням усіх вимог наукової валідності, а також є внутрішньо узгодженими, логічно структурованими і клінічно релевантними. Це свідчить про високий рівень обґрунтованості наукових результатів і потенціал подальшого розвитку теми в межах сучасної імунології, клінічної фармакології та експериментальної медицини.

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

Наукова новизна дисертаційного дослідження *Федора Володимировича ГЛАДКИХ* полягає у комплексному патогенетичному обґрунтуванні ефективності безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів у лікуванні широкого спектру аутоімунних захворювань із застосуванням низки валідованих доклінічних моделей. Уперше в експериментальних умовах детально досліджено й порівняно вплив кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин, на перебіг аутоімунного процесу при ураженні життєво важливих органів – суглобів, головного мозку, щитоподібної залози, серця, нирок і печінки.

Уперше для вітчизняної наукової практики в межах одного експериментального дослідження системно зіставлено ефекти трьох безклітинних біологічних засобів на шести різних моделях аутоімунної патології. Цей підхід дозволив авторові сформувати узагальнені уявлення щодо порівняльної ефективності кріоекстрактів різного походження, а також визначити межі та потенційні переваги кожного з них у контексті органоспецифічного та системного запалення.

Вперше продемонстровано мультиорганну ефективність безклітинних біопрепаратів у різноспрямованих моделях аутоімунного запалення. Зокрема, показано, що їх системне введення сприяє зменшенню інтенсивності тканинної деструкції, нормалізації морфо-функціональних показників, зниженню активності прозапальних цитокінів та маркерів клітинного ушкодження.

Уперше також встановлено, що ефективність дії різних біопрепаратів залежить від характеру аутоімунної відповіді, топіки ураження та імунопатогенетичних механізмів, притаманних кожній конкретній моделі.

Наукову новизну підтверджує і глибина вивчення механізмів дії досліджуваних засобів. Автор не обмежився клінічною оцінкою ефективності, а провів багаторівневий аналіз, що включав цитокіновий профіль, морфометричні параметри, біохімічні маркери органного ушкодження, показники тканинного ремоделювання та регенерації. У такий спосіб вдалося ідентифікувати потенційні мішені впливу кожного з біопрепаратів, що суттєво поглиблює розуміння їх біологічної активності та перспектив клінічного використання.

Особливо цінним є встановлення принципово нового підходу до терапії аутоімунних захворювань – через модулювання тканинного мікрооточення й відновлення локальної імунної толерантності за допомогою позаклітинних компонентів тканинних кріоекстрактів і секретомів МСК. Відомо, що безклітинні фракції можуть містити біологічно активні молекули – цитокіни, фактори росту, матриксні білки – які здатні здійснювати м'яку імуномодулюючу, антиапоптичну та репаративну дію. Уперше ці властивості підтверджено в межах широкого спектру моделей аутоімунної патології, що створює перспективу для подальшої розробки безпечних біотерапевтичних стратегій без залучення живих клітин, знижуючи ризики імунних ускладнень.

Таким чином, одержані в межах дисертаційного дослідження результати мають виражену наукову новизну, що полягає у комплексному вивченні та порівнянні ефективності безклітинних кріоконсервованих біопрепаратів у різноманітних моделях аутоімунної патології, встановленні їх органоспецифічних і системних ефектів, ідентифікації патогенетичних мішеней, а також – у розробці концептуально нових підходів до імуномодулювальної терапії. Достовірність положень, сформульованих у дисертації, підтверджується методологічною точністю, кількісною верифікацією даних та відповідністю сучасному рівню розвитку імунологічної науки.

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

За темою дисертації *ГЛАДКИХ Федором Володимировичем* опубліковано 67 наукових робіт, із яких 56 безпосередньо охоплюють основний зміст

дисертаційного дослідження. 11 публікацій мають допоміжний характер і слугують аналітичним або методологічним доповненням до основного масиву результатів. Такий обсяг публікацій є яскравим свідченням того, що дослідник здійснював послідовну роботу над кожним компонентом свого дослідження, забезпечуючи його публічну верифікацію, що є ключовим елементом академічної доброчесності.

Найбільш інформативну і доказову групу становлять 37 статей, з яких 19 – у рецензованих фахових періодичних виданнях, індексованих у міжнародній наукометричній базі Scopus. Вони фактично формують скелет публікаційного відображення дисертації: кожен з розділів, присвячених окремим моделям аутоімунної патології (артрит, енцефаломієліт, тиреоїдит, міокардит, нефрит, гепатит), був відображений у статтях цієї групи. Важливо зазначити, що 2 з цих статей опубліковано у закордонних журналах, що свідчить про міжнародну релевантність і високу якість поданого матеріалу.

У публікаціях українських видань, що входять до Scopus, чітко простежується структура і логіка викладення дослідницького матеріалу. Так, 9 статей надруковано у виданнях категорії А, що відповідає найвищому рівню вимог за спеціальністю І2 – Медицина. Ці публікації охоплюють, зокрема, методологію дослідження, підходи до створення експериментальних моделей, застосування безклітинних біологічних засобів і аналіз змін лабораторних показників на різних етапах експерименту. Ще 8 статей опубліковано у Scopus-індексованих виданнях категорії Б, де переважно викладені результати, що стосуються порівняння ефективності різних кріоконсервованих препаратів у рамках конкретних моделей аутоімунного ураження.

Окрім цього, у фахових виданнях України категорії Б надруковано ще 27 статей, що розширюють спектр аналізованих аспектів і дають змогу глибше розкрити окремі нюанси патогенезу та дії запропонованих засобів. Саме в цих статтях знайшли відображення окремі тематичні підрозділи кожного з розділів дисертації, що підтверджує системну логіку публікаційного охоплення.

Публікаційний підхід здобувача полягає у структурній синхронізації змісту дисертаційних розділів з логікою оприлюднення результатів. Наприклад, якщо розділ дисертації був присвячений, кардіопротекторній дії безклітинних засобів при експериментальному міокардиті, то окрема стаття в авторитетному виданні («Український кардіологічний журнал», Scopus) висвітлювала саме ці дані. Аналогічно, усі результати щодо впливу на зміни з боку нирок, печінки,

функцію щитоподібної залози або стан нервової тканини мають окремі публікаційні втілення, що створює повноцінне публічне «дзеркало» до структури дисертації.

Також дисертантом опубліковано 19 тез доповідей, із яких 3 були представлені на міжнародних наукових конференціях, що є свідченням інтеграції здобувача у міжнародний академічний дискурс. Усі 19 тез репрезентують стислий виклад результатів окремих розділів дисертації, виконуючи функцію апробації висновків до моменту їхньої остаточної формалізації у вигляді статей. Це також дозволяло автору відслідковувати фахову реакцію на запропоновані гіпотези, методи та інтерпретації.

Ще одним важливим чинником є кількість одноосібних публікацій, яких у здобувача – 39, включно з 20 статтями (у тому числі 6 у Scopus) та 19 тезами. Це засвідчує високий рівень самостійності здобувача у формулюванні наукової проблеми, плануванні дослідження, зборі даних, аналізі результатів і підготовці до оприлюднення.

11 публікацій здобувача відображають додаткові результати дослідження. Серед них 7 монографій, що висвітлюють більш широкі контексти досліджуваних проблем, а також 2 статті у Scopus-виданнях і 2 тези, які поглиблюють розуміння певних теоретичних моделей і обґрунтовують застосовані підходи з боку експериментальної імунології та біотехнологій.

Отже, наукові результати дисертації *ГЛАДКИХ Федора Володимировича* не просто були опубліковані у великій кількості авторитетних джерел, а й повністю охопили усі розділи дослідження без винятку, забезпечуючи прозорість, достовірність і цілісність наукової концепції. Публікаційний масив відповідає структурі дисертаційної роботи, відображає її логіку, підтверджує обґрунтованість наукових положень і підсилює значення практичних висновків. Така ретельність у публічному висвітленні кожного етапу дослідження відповідає найвищим критеріям академічної доброчесності та наукової відповідальності.

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

Дисертаційна робота *ГЛАДКИХ Федора Володимировича* є масштабним, ґрунтовним і глибоко опрацьованим науковим дослідженням, присвяченим патогенетичному обґрунтуванню застосування безклітинних кріоконсервованих

біологічних засобів при експериментальній терапії аутоімунних захворювань. Структура роботи логічно вибудована та повністю відповідає основним науково-методичним вимогам, що висуваються до докторських дисертацій у галузі медичних наук.

Дисертація має чітко сформульовані мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження. Композиційно вона складається з вступу, восьми розділів основної частини, розділу з аналізом та узагальненням отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і чотирьох додатків. Загальний обсяг роботи становить 509 сторінок, з яких 330 відведено основному тексту. Такий обсяг цілком відповідає масштабності дослідження та комплексності його реалізації.

У вступі (19 сторінок, стор. 45–63) окреслено актуальність теми, сформульовано мету, основні завдання, об'єкт і предмет дослідження, представлено наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи, а також наведено відомості про апробацію та структуру дисертації. Вступ є логічно завершеним і концептуально продуманим, задає загальний вектор дослідження та орієнтує читача в подальшому змісті.

Перший розділ дисертації (97 сторінок, стор. 64–160) містить ґрунтовний аналітичний огляд літературних джерел із сучасного розуміння етіології, патогенезу та терапевтичних підходів до лікування аутоімунних захворювань. Цей розділ охоплює 7 підрозділів, проілюстрований 13 рисунками та 8 таблицями. Автор продемонстрував високу обізнаність у тематиці, глибоке знання сучасних концепцій, підходів і тенденцій. Літературний аналіз охоплює широкий спектр джерел і системно підводить до вибору напрямку дослідження.

Розділ 2 (37 сторінок, стор. 161–197) детально викладає матеріали та методи дослідження. Структура розділу, що складається з трьох підрозділів, відповідає класичній логіці викладення експериментальної частини. У ньому описані моделі захворювань, використані тварини, характеристики препаратів, методи аналізу біологічних рідин, біохімічні та статистичні підходи. Розділ супроводжується 1 рисунком і 10 таблицями. Описані методи дозволяють відтворити проведене дослідження, що є критерієм наукової достовірності.

Розділи 3–8 висвітлюють результати дослідження ефективності безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на різних моделях аутоімунної патології. Кожен із цих розділів присвячено окремому нозологічному варіанту. Автор ретельно проаналізував вплив кріоекстракту

плаценти, кріоекстракту селезінки та кондиціонованого середовища мезенхімальних стромальних клітин на прояви ад'ювантного артриту (розділ 3, стор. 198–220), алергічного енцефаломієліту (розділ 4, стор. 221–246), аутоімунного тиреоїдиту (розділ 5, стор. 247–265), аутоімунного міокардиту (розділ 6, стор. 266–285), нефриту (розділ 7, стор. 290–304) та гепатиту (розділ 8, стор. 307–336). Усі розділи містять докладний опис отриманих результатів, представлені в ілюстративній формі (діаграми, таблиці), що полегшує візуальне сприйняття обсягу дослідження.

Завершальний аналітичний розділ (стор. 337–370) логічно підсумовує одержані результати, здійснює їх порівняльний аналіз, демонструє узагальнені висновки щодо переваг та обмежень використання окремих засобів у різних нозологіях. Його структура дозволяє оцінити внутрішню логіку дослідження, цілісність концепції та достовірність обґрунтованих висновків.

Список використаних джерел, що охоплює 698 найменувань (562 іноземних і 136 українських), розміщено на сторінках 377–459. Це свідчить про глибоку аналітичну базу дисертації та її зв'язок із глобальним науковим дискурсом. Автор використав найсучасніші публікації з високим рівнем цитування та індексації, що забезпечує актуальність теоретичного підґрунтя роботи.

У додатках до дисертації міститься перелік публікацій та матеріалів апробації (стор. 460–479), список рисунків (стор. 480–482), таблиць (стор. 483–487) та акти впровадження результатів (стор. 488–509), що ще раз підкреслює практичну реалізацію і прикладну значущість дисертаційного дослідження.

7. Практичне значення роботи.

Практичне значення дисертаційного дослідження *ГЛАДКИХ Федора Володимировича* є вагомим і ґрунтується на чіткій орієнтації роботи не лише на розширення теоретичних уявлень про механізми дії біологічних агентів, а й на можливість їх безпосереднього використання у клінічній, освітній та науковій практиці. В роботі наведено експериментально підтверджені дані щодо органопротекторних властивостей безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів – кріоекстракту плаценти (КЕП), кріоекстракту селезінки (КЕС) та кондиціонованого середовища мезенхімальних стромальних клітин (КС-МСК), що відкриває широкі перспективи для їх застосування у медицині.

Положення, сформульовані в дисертації, мають чітко виражений теоретико-прикладний характер і можуть використовуватись у різних напрямках діяльності. Насамперед, у сфері освітньої діяльності отримані результати здатні суттєво розширити зміст навчальних програм з імунології, патологічної фізіології, фармакології та біохімії. Вони можуть бути інтегровані в курси післядипломної освіти лікарів та викладачів вищих медичних закладів як новітні відомості про імуномодуючі, протизапальні, нейропротективні, тиреотропні, кардіопротекторні, нефропротекторні та гепатозахисні властивості біопрепаратів на основі КЕП, КЕС та КС-МСК.

У контексті практичної медицини результати дослідження дозволяють обґрунтовано розширити показання до застосування зазначених препаратів у терапії аутоімунних захворювань, зокрема артрити, тиреоїдиту, міокардиту, нефриту, енцефаломієліту та гепатиту. Представлені у дисертації експериментальні дані свідчать про потенціал КЕП, КЕС та КС-МСК як мультифункціональних терапевтичних агентів, здатних забезпечити захист органів-мішеней за рахунок одночасної дії на запальний каскад, клітинний імунітет, цитокінову мережу та механізми репарації.

Також надзвичайно важливою є можливість використання одержаних результатів у науково-дослідній діяльності, зокрема для планування нових міждисциплінарних досліджень у галузі імунобіотехнологій, регенеративної медицини та експериментальної фармакології. Дисертаційна робота створює надійну методологічну базу для подальшого дослідження механізмів дії безклітинних біопрепаратів і пошуку нових сфер їх застосування.

Практична значущість дослідження підтверджується не лише теоретичними викладками, а й широким впровадженням результатів роботи в освітній процес, клінічну практику та наукову роботу вітчизняних медичних установ. Зокрема, акти впровадження отримані від 18 провідних закладів вищої освіти, наукових установ, державних і комунальних некомерційних підприємств, що перебувають у підпорядкуванні МОЗ України, НАМН України та МОН України. Серед них:

- Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика,
- Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
- Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
- Івано-Франківський національний медичний університет,
- Полтавський державний медичний університет,

- Дніпровський державний медичний університет,
- Національний фармацевтичний університет,
- Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,
- Одеський національний університет імені І.І. Мечникова,
- Ужгородський національний університет,
- Державне некомерційне підприємство «Інститут серця МОЗ України»,
- Український науково-дослідний інститут медицини транспорту,
- ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»,
- ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»,
- КНП «Харківська міська поліклініка № 10»,
- Сумський державний університет,
- Буковинський державний медичний університет (2 акти впровадження),
- Запорізький державний медико-фармацевтичний університет.

Наявність актів впровадження з точною датою, номером протоколу та зазначенням установи є беззаперечним доказом практичної цінності роботи та її інтеграції у реальні освітні, наукові та лікувально-діагностичні процеси.

Таким чином, результати дисертаційної роботи мають значний потенціал до масштабного використання як у вищій медичній освіті, так і у практичній охороні здоров'я. Це свідчить про не лише завершеність дослідження, але й про його відповідність сучасним вимогам трансляційної медицини – науки, що прагне об'єднати фундаментальні знання з потребами клінічної практики.

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

Дисертаційна робота є результатом **самостійного наукового пошуку** автора, який відповідає вимогам, передбаченим Законом України «Про освіту», Законом України «Про вищу освіту», а також етичним кодексам наукової спільноти. Робота **не містить ознак академічного плагіату** – усі текстові запозичення чітко марковані та супроводжуються відповідними посиланнями на першоджерела, оформленими згідно з вимогами до цитування. Це стосується як теоретичних положень, так і емпіричних даних, які були залучені для формування оглядової частини.

Також **не виявлено фактів самоплагіату**, тобто несанкціонованого використання раніше опублікованих автором текстів без відповідного цитування. Усі публікації, що увійшли до дисертаційного доробку, коректно зазначені в переліку опублікованих праць, а фрагменти, включені до основного тексту дисертації, чітко позначені з відповідним бібліографічним посиланням. Це свідчить про дотримання принципів прозорості та відкритості в академічній комунікації.

Крім того, **не виявлено жодних ознак фабрикації або фальсифікації даних**. Усі результати, викладені в дисертації, базуються на описаній автором методології, ретельно задокументовані та статистично обґрунтовані. Проведені дослідження підтверджені експериментальними даними, які супроводжуються необхідними аналітичними інструментами – таблицями, графіками, числовими розрахунками. Методи обробки результатів відповідають сучасним вимогам доказової науки та є прозорими й відтворюваними.

Також слід підкреслити, що дисертаційна робота демонструє **високий рівень академічної культури**. Текст написано у відповідності до вимог академічного стилю, без використання запозичених фрагментів без посилань, із дотриманням норм цитування, стилістичної уніфікації та наукової логіки викладу. Джерельна база роботи є обширною, структурованою, актуальною та підтверджує належну обізнаність автора з проблематикою дослідження в контексті сучасного світового наукового дискурсу.

Таким чином, за результатами незалежного аналізу та перевірки, підстав сумніватися в академічній доброчесності дисертаційної роботи *ГЛАДКИХ Федора Володимировича* не виявлено. Дисертація є результатом самостійного, ґрунтовного, науково вивіреного дослідження. Всі текстові запозичення, посилання на літературні джерела, дані експериментальних досліджень та інтерпретація результатів відповідають чинним академічним стандартам. Це дозволяє зробити висновок про добросовісне виконання дисертаційної роботи та повну відсутність порушень етичних засад наукової діяльності.

9. Зауваження та дискусійні запитання щодо змісту дисертації.

Дисертація є завершеною самостійною науковою працею здобувача. В роботі витримано логіку наукового пошуку, обґрунтовано застосовані методики, забезпечено доказову базу експериментальних результатів. Зміст

дослідження викладено послідовно, чітко й аргументовано, що засвідчує високий рівень володіння матеріалом.

Оцінюючи роботу в цілому позитивно, слід відзначити окремі зауваження, які не мають принципового характеру, проте потребують уваги:

1. У тексті дисертації подекуди трапляються стилістичні неточності та надмірно складні синтаксичні конструкції, що ускладнюють сприйняття викладеного матеріалу.
2. В окремих фрагментах тексту присутні логічні переходи без достатнього обґрунтування або зв'язку між блоками даних.
3. Узагальнення у висновках загалом коректні, проте іноді є надмірно перевантажені кількісними показниками.

Зазначені неточності не нівелюють важливості дослідження та не зменшують його цінності як у науковому, так і в практичному аспектах.

У ході ознайомлення із дисертаційною роботою виникли наступні запитання дискусійного характеру:

1. Які конкретні біохімічні або молекулярні маркери були найінформативнішими в оцінці органопротекторної дії засобів?
2. Які потенційні обмеження дослідження автор вбачає у плані застосування результатів у клінічній практиці?
3. Чи враховувалися у статистичному аналізі варіації у відповідях тварин залежно від статі, віку або фізіологічного стану?

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, науковий співробітник
завідувач лабораторії імунореабілітології
Державної установи «Інститут мікробіології
та імунології імені І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України»



Андрій ВОЛЯНСЬКИЙ

Підпис Андрія Юрійовича ВОЛЯНСЬКОГО
завіряю

наказом № 143/В від 14.03.2024 р. Голови НАМН України

Державної установи «Інститут мікробіології
та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України

« 23 » *листопада* 2025 р.

Відгук надійшов

до спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33 « 24 » *листопада* 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