

РЕЦЕНЗІЯ

Доктора біологічних наук, старшого наукового співробітника, провідного наукового співробітник відділу генетики людини ІМБГ НАН України

ПІВЕНЬ Оксани Олександрівни

на дисертаційну роботу **БУКРЕЄВОЇ ТЕТЯНИ ВАСИЛІВНИ**

**«ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ МУЛЬТИПОТЕНТНИХ
МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН ПУПОВИНИ
НА ІМУННУ СИСТЕМУ ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЮ, СПРИЧИНЕНУ
КОРОНАВІРУСОМ SARS-COV-2»** на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 091 – Біологія

Актуальність вибраної теми. Відкриття стовбурових клітин та їхнього впливу на регенеративні процеси дало початок новому тренду у клітинній біології та регенеративній медицині, де стовбурові клітини розглядаються як один із потенційних механізмів та інструментів при терапії цілої низки патологічних станів та ускладнень. Однак незважаючи на високий інтерес та певний оптимізм, абсолютно очевидно, що для успішної трансляції стовбурових клітин у регенеративну медицину необхідно детально розуміти можливі молекулярні механізми їхньої дії. Запропоноване дисертаційне дослідження мало на меті детальний аналіз, із використанням якісної та адекватної палітри методів, терапевтичного впливу кріоконсервованих мезенхімальних стромальних стовбурових клітин виділених з пуповини на імунну систему пацієнтів з важкою пневмонією COVID-19. Обрання саме цієї когорти пацієнтів демонструє ще один пласт актуальності обраної теми, оскільки автори не лише зосередились на детальному вивченні алогенних і відносно доступних клітин, що можуть тривалий час зберігатися у кріоконсервованому виді, а й на аспектах покращення протоколу лікування ускладнень що виникають при ковідній хворобі. З огляду на останню епідемію її масовість, цей підхід є особливо цікавим та важливим. Тож тема дисертаційного дослідження Бекревеої є надзвичайно цікавою і важливою для успішного використання алогенних стовбурових клітин у клінічній практиці, зокрема у терапії гострого респіраторного дистрес-синдрому спричиненого ковідним захворюванням.

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

Дисертаційне дослідження Букреевої Тетяни виконане в рамках дослідницької тематики лабораторії Біосинтезу нуклеїнових кислот відділу Функціональної геноміки Інституту молекулярної біології і генетики НАН України а саме в рамках гранту Національного Фонду Фундаментальних Досліджень, реєстраційний номер проекту: 2020.01/0246 (2020 – 2021 рр.). **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій.** Дисертаційне дослідження Букреевої Тетяни базується на результатах аналізу значного масиву власних даних, отриманих за допомогою сучасних і класичних методів молекулярної генетики, молекулярної та клітинної біології а також клінічних досліджень, та коректно опрацьованих дисертанткою. Поставлені завдання відповідають меті дослідження, а висновки, сформульовані дисертанткою, є логічними та обґрунтованими, та охоплюють основні положення і результати висвітлені у експериментальних розділах.

Наукова новизна отриманих результатів. Результати дисертаційного дослідження містять значну наукову новизну, загалом дисертанткою було вперше виявлено та охарактеризовано динамічні зміни у частці подвійно позитивних $CD3^{+}CD4^{+}CD8^{+}$ клітинах, $CD127$ -експресуючих Т-клітинах, $CD25$ -експресуючих Т-клітинах, $PD-1^{low}$ Т-клітинах і $PD-1^{low}$ не-Т-клітинах в периферичній крові пацієнтів з важкою пневмонією COVID-19. Доведено, що потрібна трансплантація МСКПЛ пацієнтам із помірним/важким перебігом COVID-19 є безпечною та сприяє відновленню уражених легенів. Встановлено мішені дії МСКПЛ в організмі людини після введення. Проведено транскриптомне дослідження мононуклеарних клітин периферичної крові пацієнтів з важкою пневмонією COVID-19 після співкультивування з МСКПЛ. Запропоновано можливий механізм дії МСКПЛ на різні ланки імунної системи людини.

Теоретичне та практичне значення результатів дисертації.

Отримані дисертанткою результати розширяють наше розуміння механізму впливу МСК на імунну систему, а саме на диференціювання Т-, NK-, дендритних клітин, їх активування, динаміку змін цих процесів за різних сценаріїв перебігу COVID-19 пневмонії та, зокрема, у пацієнтів з різним функціональним станом міокарду. Проведену у роботі вивчення стану імунної системи дозволить, у подальшій

клінічній практиці, оцінити ризик виникнення ГРДС з гіпоактивним станом імунної системи без синдрому “цитокінового шторму” у пацієнтів з тяжкою COVID-19 пневмонією а також ефективність її лікування методом трансплантації аlogenних МСК. Тож робота Букреевої Тетяни має теоретичне і практичне значення, оскільки робить суттєвий внесок у розвиток біології стовбурових клітин, сучасних уявлень про імуномодулючий ефект МСК, та водночас демонструє шляхи практичного застосування МСК у стандартних протоколах терапії.

Повнота викладу основних наукових результатів у опублікованих наукових працях. Результати дисертаційного дослідження широко представлені у публікаціях та тезах доповідей, загалом опубліковано 10 наукових праць у тому числі 3 статті у наукових фахових виданнях, що відносяться до фахових видань зі спеціальності Біологія. Статті у виданнях, що входять до WoS та Scopus; та 7 тез доповідей в збірниках матеріалів конференцій.

Апробація результатів дисертації.

Результати дисертаційної роботи доповідалися на конференціях: XV Всеукраїнська конференція молодих вчених з міжнародною участю (Київ, 26-27 травня 2021); Всеукраїнська конференція з молекулярної і клітинної біології з міжнародною участю // All-Ukrainian Conference on Molecular and Cell Biology with international participation (Київ, 15-17 червня 2022); CLINICAL TRANSLATION OF PERINATAL DERIVATIVES: WHERE DO WE STAND? Joint Meeting: 6th International Placenta Stem Cell Society (IPLASS) Meeting and Final Meeting of the COST Action (CA17116) “International Network for Translating Research on Perinatal Derivatives into Therapeutic Approaches” (Брешія, Італія, 02-03 вересня 2022); Конференція молодих вчених Інституту молекулярної біології і генетики (Київ, 21.02.2023); Конференція молодих вчених ІМБГ у рамках XVIII Міжнародної наукової конференції «Фактори експериментальної еволюції організмів» присвяченої 50-річчю ІМБГ НАНУ і 70-річчю відкриття подвійної спіралі ДНК. Збірник тез. (Київ, 27 вересня 2023 року); ISSCR São Paulo International Symposium 2023, Ribeirão Preto, São Paulo, (Бразилія, 22-24 вересня 2023) та XVIII Всеукраїнська конференція молодих вчених Інституту молекулярної біології і генетики НАН України (Київ, 21-22 травня 2024).

Аналіз структури дисертації та результатів наукових досліджень:

Структура дисертаційної роботи побудована за класичною схемою, та містить вступ, огляд літератури (розділ 1), матеріали і методи (розділ 2), обговорення отриманих результатів (розділи 3, 4, 5 і 6), висновки, список використаних джерел та трьох додатків (Додатки А, Б і В). Роботу викладено на 185 сторінках стандартного друкованого тексту, містить 26 рисунків та 4 таблиці, у переліку використаних джерел 280 посилань.

Розглянувши звіт подібності щодо перевірки на плагіат, та перелік опублікованих дисертанткою праць, можна стверджувати, що дисертаційна робота Букреевої Тетяни є результатом самостійних досліджень і не містить елементів плагіату та запозичень. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

Аналіз матеріалу проведених досліджень в цілому дозволяє зробити висновок про достатньо повне теоретичне та експериментальне обґрунтування положень, висунутих в роботі. Разом з тим до дисертаційної роботи виникли деякі зауваження і запитання.

В тексті дисертації зустрічаються деякі невдалі вислови, та деякі технічні помилки, що загалом не зменшує цінності отриманих результатів .

Питання до автора дисертаційної роботи:

- 1) В даному дослідженні ви виявили високий вміст IP-10 у хворих що отримували інекції МСК, що може свідчити про негативний вплив МСК на серцево-судинну систему, про що свідчить і вищий рівень miR-424-5p у цій групі. На вашу думку цей негативний вплив може спостерігатися лише при терапії ускладнень при ковідній хворобі та лікуванні гострого респіраторного дистрес-синдрому чи це загалом універсальний ефект МСК на серцево-судинну систему?
- 2) Чи може впливати на терапевтичний ефект МСК спосіб введення клітин? Концентрація або ж терапевтична доза?
- 3) Як патологічний стан пацієнта, та асоційовані з цим зміни активності

сигнальних систем, імунного профілю, можуть впливати на виживаність трансплантованих клітин та подальший лікувальний ефект?

- 4) Чим на думку автора можна пояснити підвищення у хворих рівнів деяких прозапальних (IP-10, MIP-1 α , G-CSF та IL-10) цитокінів після введення МСК?
- 5) Чи рекомендували би ви підібрані вами панелі антитіл для діагностики та прогнозу стану хворих з огляду на ваші дані та клінічну доцільність?

Висновок. Дисертація БУКРЕЄВОЇ Тетяни Василівни «**ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ МУЛЬТИПОТЕНТНИХ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН ПУПОВИНИ НА ІМУННУ СИСТЕМУ ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЮ, СПРИЧИНЕНУ КОРОНАВІРУСОМ SARS-COV-2**» оформлена згідно вимог за наказом МОН України № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації». Дисертаційна робота Букреєвої Т.В., подана на здобуття ступеня доктора філософії, за своїми актуальністю, науковим рівнем, теоретичною практичною цінністю, використанням сучасних методів досліджень, змістом та об'ємом опублікованих результатів повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України No 44 від 12 січня 2022 року, та напрямку наукового дослідження освітньо-наукової програми ІМБГ НАН України зі спеціальності 091 «Біологія», а дисертантка – БУКРЕЄВА Тетяна Василівна заслуговує на присудження їй ступеня доктора філософії.

Рецензент

Провідний науковий співробітник

Відділу генетики людини

ІМБГ НАН України, доктор біологічних

Провідний науковий співробітник

Оксана Півень

Підпис: *Оксана Півень*
посвідчується
Зав. секції: *І. Матасюк*