

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Іродова Дмитра Михайловича «Дослідження терапевтичного потенціалу мезенхімальних стовбурових клітин в умовах синдрому поліорганної дисфункції на тлі тривалого токсичного ураження організму», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.20 – біотехнологія

Синдром одночасного порушення функцій ряду органів живого організму- поліорганної дисфункції, що є наслідком поєднання хронічних захворювань, травм, сепсису та інших чинників призводять до тяжких наслідків. Результатом цього в організмі може відбуватись виснаження механізмів детоксикації та зниження реактивності імунної системи і механізмів відновлення. Це в подальшому може призводити до смертельних наслідків.

Перспективним підходом для нормалізації поліорганної дисфункції є застосування мезенхімальних стовбурових клітин, які, згідно літературних даних, мають високий терапевтичний потенціал. На даний час стовбурові клітини успішно застосовуються для лікування близько 100 тяжких хвороб, в тому числі діабету, аутизму, розсіяного склерозу та інших. Однак їх регенеруючий потенціал в умовах поліорганної дисфункції та виснажених систем детоксикації досліджений недостатньо.

Зважаючи на викладене, дисертаційна робота Д.М. Іродова, метою якої є дослідження можливості ефективного безпечного використання мезенхімальних стовбурових клітин для досягнення терапевтичного ефекту при синдромі поліорганної дисфункції, що виникає в результаті хронічного токсичного ураження, є актуальною. Це підтверджується її зв'язком з тематикою наукових досліджень відділу регуляторних механізмів клітини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України.

Для досягнення поставленої мети Д. М. Іродов застосував значну кількість сучасних біотехнологічних, цитологічних, гістологічних методів. Значний об'єм досліджень виконаний на дослідних тваринах. Результати досліджень підлягали статистичній обробці.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 134 сторінках, побудована за класичною схемою і включає перелік умовних скорочень, вступ, розділ літературного огляду, розділ, в якому наведені матеріали та методи досліджень, розділ, що присвячений викладенню результатів власних досліджень, розділ, в якому приводяться аналіз і узагальнення результатів досліджень та висновки. В дисертації приведено список цитованої літератури, що містить 103 посилання, з яких основна частина - іноземними мовами, а також додаток А, в якому приводиться перелік наукових праць автора дисертаційної роботи.

В літературному огляді дисертантом наводиться ґрунтовний аналіз формування хронічних патологій організму та поліорганної недостатності. Це призводить до виснаження механізмів детоксикації і відмирання організму. Аналізується відновлюваний потенціал мезенхімальних стовбурових клітин і можливі ризики їх застосування. Акцентується увага на відмінностях впливу мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих на мишах і в організмі людини. Аналізуються методичні підходи щодо вибору моделей створення системних уражень організму.

На основі проведеного аналізу літератури для створення моделі системного ураження організму дисертантом обраний татрахлорметан, який здатний спричиняти запальні процеси, утворення вільних радикалів та призводити до інших негативних наслідків у організмі.

Наукова новизна досліджень, їх значення для науки і практики

Наукова новизна результатів представленої дисертаційної роботи полягає в наступному. Д. М. Іродовим показано, що введення в організм мишей

тетрахлорметану супроводжується не тільки дисфункцією печінки, а й ускладненням відтоку крові від непарних органів, що може порушувати їх функціональний стан. Більш чутливими були самиці мишей. Дисертантом визначено, що найбільш результативним способом системного ураження досліджуваних тварин є інтраперітонеальне застосування 30% розчину CCl_4 в розрахунку 1,5 мкл на грам маси 2 рази на тиждень протягом 12 тижнів.

Після припинення ін'єкцій тетрахлорметану спостерігається часткове відновлення захисної реакції організму, однак підшлункова залоза збільшена, імунна система перевантажена, в крові спостерігається підвищений вміст лейкоцитів. Найбільш негативні наслідки спостерігаються в печінці, легенях, підшлунковій залозі та нирках.

Дисертантом детально аналізується морфологічний стан цих органів в нормі та за впливу CCl_4 і після самовідновлення. При тривалому самовідновленні (7-9 тижнів) лише у частини тварин стан органів нормалізується. Отримані результати на основі застосування фізіологічних, біохімічних та гістопатологічних методів підтверджують створення дисертантом стану експериментального синдрому поліорганної дисфункції у мишей. Через 3-4 доби після цього тваринам вводили мезенхімальні стовбурові клітини і через певний час (3-10 тижнів) визначали виживання мишей, показники крові, патоморфологічний стан органів.

Показано, що застосування мезенхімальних стовбурових клітин суттєво підвищувало виживання дослідних мишей. Такий підхід призводив до часткового відновлення гістоархітекtonіки, значного збільшення кількості фізіологічно активних клітин імунної системи та функціонального відновлення організму. У випадку незастосування стовбурових клітин до 9-го тижня метаболічна активність клітин імунної системи починає знижуватись, що свідчить про її пригнічення.

Дисертантом показано, що значну роль у відновленні стану тварин, що отримували синдром поліорганної дисфункції, відіграє якість стовбурових

клітин, яка залежить від стану тварин. Це свідчить про необхідність стандартизації терапевтичних доз мезенхімальних стовбурових клітин за фізіологічними критеріями. Встановлено, що терапевтична дія мезенхімальних стовбурових клітин людини була більш потужною, ніж стовбурових клітин миші. Після 9 тижнів з часу введення 10^5 мезенхімальних стовбурових клітин мишам спостерігається активація імунної системи тварин. За моделі поліорганної дисфункції кращі результати спостерігали після триразової трансплантації стовбурових клітин. За такого підходу нормалізація стану тварин стає більш помітною практично за всіма досліджуваними показниками. Дисертантом показано, що трансплантація в організм мишей мезенхімальних стовбурових клітин людини знижує розвиток новоутворень.

В четвертому розділі дисертації її автор приводить узагальнення та аналіз отриманих результатів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації

Аналіз дисертаційної роботи Іродова Д.М. свідчить про значний внесок дисертанта в розробку методики створення поліорганної дисфункції у мишей, дослідження перспективності застосування трансплантованих мезенхімальних стовбурових клітин для досягнення терапевтичного ефекту при такому ураженні організму. Отримані результати в подальшому можуть бути перспективними для застосування в терапії поліорганних дисфункцій організму. Вищенаведене свідчить про те, що дисертаційна робота має фундаментальне та практичне значення.

Результати дисертаційної роботи висвітлені в 7 наукових публікаціях, серед яких 5 статей. Висновки дисертаційної роботи є аргументованими і логічно витікають з отриманих автором результатів. Автореферат дисертації відповідає її змісту. Все це свідчить про те, що робота заслуговує схвалення і підтримки.

До дисертанта є ряд питань та деякі зауваження.

1. На стор.13 автореферату автор вказує, що для дослідження змін, які відбуваються в тваринах... «...ми поставили окремих експеримент..». Слід думати, що це був не окремих експеримент, а серія експериментів - мінімум в трикратній повторності?
2. Список скорочень є не повним. На стор. 89 в підписі до рис.3.25 вказано «Оцінка динаміки змін АЛТ в крові...».АЛТ, як і FM та інші скорочення в списку скорочень відсутні.
3. В літературному огляді на с.23 після абзацу, де описується відповідь на продукцію прозапальних цитокінів потрібно було б дати посилання на літературні першоджерела. Теж стосується і тексту на с. 47, де вказано: «Виявилось, що широко відома в літературі моделі фіброзу печінки...», а посилання на авторів відсутні. Подібне стосується і розділу «Матеріали і методи». В ньому наводиться багато літературних даних, часто без посилань на них (с.48,49,50, 52).
4. Підрозділ 2.3 розділу «Матеріали і методи» доцільно було б викласти лаконічніше.
5. На двох сторінках- 77 і 78 наведенні 3 фото «Мікрофотографії легенів інтактної миші» за різного збільшення. Ці фотографії доцільно було б викласти на одній сторінці.
6. В представленому варіанті дисертаційної роботи висновки не пронумеровані, а в авторефераті це зроблено.
7. В розділі 4 –«Узагальнення та аналіз отриманих результатів» слід було б додати результати інших вчених, значна частина яких працює в напрямку дослідження терапевтичного впливу мезенхімальних стовбурових клітин за різних патологій. Однак в цьому розділі посилання відсутні.

В дисертаційній роботі містяться ряд граматичних помилок, які не впливають на загальну значимість дисертаційної роботи. Вказані зауваження

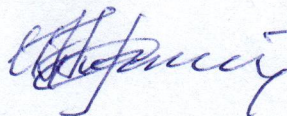
та питання не знижують наукового значення представленої дисертаційної роботи, яка є важливим досягненням дисертанта.

Висновок по дисертації. Дисертаційна робота «Дослідження терапевтичного потенціалу мезенхімальних стовбурових клітин в умовах синдрому поліорганної дисфункції на тлі тривалого токсичного ураження організму», що представлена Іродовим Д.М. на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.20-біотехнологія, є завершеним науковим дослідженням, в якому на основі сучасних методичних підходів доведена перспективність терапевтичної дії мезенхімальних стовбурових клітин при поліорганному ураженні організму.

Робота виконана на високому науково-методичному рівні. За актуальністю, новизною, науково-практичною значимістю результатів дисертаційна робота відповідає вимогам «Порядку присудження наукових степенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07. 2013 р. № 567, а її автор, Іродов Дмитро Михайлович, заслуговує присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00. 20-біотехнологія.

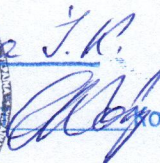
Офіційний опонент, завідувач відділу мікробіологічних процесів на твердих поверхнях Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України,

доктор біологічних наук, професор

 І.К. Курдиш

11 грудня 2021 р.



 Коваль Р.В.