

**Відгук
офіційного опонента
доктора біологічних наук, старшого дослідника,
провідного наукового співробітника
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка
Національної академії медичних наук України»
Зелінської Ганни Володимирівни
на дисертаційну роботу Курилко Юлії Сергіївни
«Експериментальне визначення впливу біопрепарату кордової крові на
функціональність щитоподібної залози та імунну систему у щурів за
умов моделювання автоімунного тиреоїдиту», подану до разової
спеціалізованої вченої ради ID 3373**

при ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського
Національної академії наук України» на здобуття наукового ступеня доктора
філософії в галузі знань «09 – Біологія», за спеціальністю «091 – Біологія»

1. Актуальність обраної теми.

У групі органоспецифічних автоімунних захворювань щитоподібної залози хронічний автоімунний тиреоїдит є найпоширенішим. Дані літератури свідчать про зростання захворюваності на автоімунний тиреоїдит, в Україні за останні 10 років на 82% в перерахунку на 100 тис. населення. У 70-80% випадків автоімунний тиреоїдит призводить до стійкого гіпотиреозу, з яким пов'язані проблеми жіночого безпліддя, вроджені аномалії розвитку плоду, захворювання серцево-судинної системи, шлунково – кишкового тракту, психосоматичні розлади та інше.

Недоліки та суперечливості вже описаних традиційних методів лікування хворих на автоімунний тиреоїдит, збільшення частоти автоімунних тиреопатій обґрунтують доцільність пошуку нових, більш ефективних, патогенетичних методів лікування автоімунного тиреоїдиту.

Перспективним напрямком є регенеративна медицина. Практика застосування біопрепаратів ембріофетоплацентарного комплексу продемонструвала позитивні результати при лікуванні захворювань автоімунної етіології. Проте, вплив сироватки кордової крові при корекції автоімунного тиреоїдиту раніше досліджено не було. Розуміння впливу цього біологічного препарату на щитоподібну залозу та імунну систему може дати цінну інформацію про потенційні терапевтичні ефекти при автоімунному тиреоїдіті.

2.Зв'язок роботи з науковими програмами, темами

Дисертаційна робота «Експериментальне визначення впливу біопрепаратору кордової крові на функціональну активність щитоподібної залози та імунну систему у щурів за умов моделювання автоімунного тиреоїдиту» Курилко Ю.С. виконала в лабораторії фармакології відділу експериментальної фармакології та токсикології Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України» в рамках НДР АМН 03.20: «Патогенетичне обґрунтування корекції автоімунного ураження щитоподібної залози на основі засобу регенеративної медицини в експерименті» (№ держреєстрації 0119U102447).

3.Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність

Дисертаційна робота Курилко Ю.С. представлена, як закінчене наукове дослідження, яке присвячене обґрунтуванню ефективності застосування біопрепаратору сироватки кордової крові «Кріоцел-Кріокорд» для корегування розладів тиреоїдної та імунної систем щурів з експериментальним автоімунним ураженням щитоподібної залози. Значущість отриманих в дисертаційній роботі результатів ґрунтуються на достатньому фактичному матеріалі і коректному проведенні досліджень, згідно з поставленими завданнями та залученні адекватних методів статистичної обробки.

Робота виконана з використанням загальноприйнятих сучасних методів досліджень, які відповідають сучасній дослідницькій практиці. При аналізі отриманих експериментальних результатів та формулюванні висновків, автор в достатньому об'ємі використовувала наукові публікації вітчизняних та закордонних авторів.

4.Наукова новизна одержаних результатів

У дисертаційній роботі на моделі автоімунного тиреоїдиту вперше показано ефективність використання сироватки кордової крові у порівнянні з референтним препаратом L-тироксин, з метою корекції структурно-функціональних та імунних порушень, які виникають у експериментальних тварин.

Авторкою доведено, що препарати сироватки кордової крові виявляли позитивний вплив на структуру та функцію щитоподібної залози щурів та показано їх виразний відновлюючий вплив на імунну систему щурів. Вперше виявлено принципово різні механізми дії кордової крові та L-тироксину (LT4) на тиреоїдну структуру і функції щурів з індукованим автоімунним тиреоїдитом.

Вперше визначено, що дія кордової крові мала більш пролонгований та нормалізуючий ефект у віддалені терміни в порівнянні з дією LT4. Дисеранткою вперше виявлено різні механізми впливу LT4 та кордової крові на систему антиоксидантного захисту та більш ефективний вплив LT4 на процеси пероксидації, в той час, як препарат кордової крові виявився значно потужнішим модулятором, що сприяв відновленню ферментної ланки антиоксидантного захисту та мав більш пролонговану дію.

5.Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

Публікації в повному обсязі відображають зміст роботи і відповідають вимогам чинного законодавства. За матеріалами дисертаційної роботи

опубліковано 19 наукових робіт, 3 статті у фахових періодичних виданнях України (рекомендованих ДАК МОН України) та включених до наукометричних баз, 2 статті у міжнародних журналах, 11 тез, 3 доповіді на конференціях з міжнародною участю.

6.Оцінка змісту дисертації

Структура та обсяг дисертації Структура дисертаційної роботи відповідає всім необхідним вимогам стосовно об'єму, змісту та повноти викладення матеріалу. Текст дисертації викладено державною мовою в науковому стилі на 189 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація складається з анотації, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків), списку використаних джерел, що містить 205 посилань та складає 24 сторінки, 2 додатків. Дисертацію проілюстровано 30 таблицями та 34 рисунками.

Наведені в дисертації експериментальні дані ретельно описані та узгоджуються з її назвою, метою та поставленими завданнями та відповідають спеціальності 091 – Біологія. Стиль та оформлення дисертації відповідає вимогам, що висуваються до наукових праць на здобуття наукового ступеня доктор філософії. Викладення матеріалу відзначається системністю, послідовністю, обґрунтованістю.

Здобувачка у **Вступі** обґрунтувала актуальність обраної теми, визначила мету та завдання дослідження, наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, апробацію та об'єм матеріалів дисертації, навела зв'язок з науково-дослідними роботами відділу, а також додала список публікацій за темою роботи. Об'єкт та предмет

дослідження повністю відповідають меті та завданням роботи.

В розділі **Огляд літератури** авторкою проведено структурований аналіз сучасної наукової літератури за темою дисертації. Дисертанткою представлена актуальні літературні дані щодо сучасного стану важливої медико-соціальної проблеми - автоімунного тиреоїдиту, розкрити його причини та механізми розвитку, продемонстровані морфо-функціональні особливості щитоподібної залози при автоімунному тиреоїдиті. Проаналізовано літературні дані щодо основних підходів до терапії автоімунного тиреоїдиту. Продемонстровані перспективи використання біологічних препаратів для відновлення пошкоджених органів і клітин. Показано, що використання біологічних препаратів для відновлення пошкоджених органів і тканин є перспективним напрямком для лікування автоімунного тиреоїдиту.

Методична частина роботи наведена в розділі **Матеріали та методи дослідження**. Авторка докладно описала використані у дисертаційному дослідженні методики. Наведено опис експериментальних тварин, зазначено протокол, що засвідчує відповідність проведених досліджень біоетичним нормам. Детально викладено схему експерименту, групи дослідження, методику моделювання експериментального автоімунного тиреоїдиту у щурів, схему введення референтного препарату L-тироксин та «Кріоцелл-Кріокорд». Описані методи досліджень – визначення концентрації тиреоїдних гормонів в сироватці крові; інтегральних показників, біохімічні, імунологічні, гістологічні, гематологічні методи дослідження. Для аналізу отриманих результатів використовували методи статистичної обробки отриманих результатів.

Результати власних досліджень викладені автором у чотирьох розділах.

У розділі **З** наведено результати інтегральних показників маси тіла та органів, макроскопії органів щурів із індукованим автоімунним тиреоїдитом та після його корекції. Показано принципово різні механізми дії кордової крові та LT4

імунокомпетентних органів.

У розділі 4 представлені результати особливостей гормональних та біохімічних показників в умовах моделювання автоімунного тиреоїдиту та після його корекції. Показана більш пролонгована та спрямована дія експериментального препарату в порівнянні з LT4 на нормалізацію тироксину на тлі автоімунного тиреоїдиту. Продемонстровано нормалізуючий вплив застосованих препаратів на метаболізм ліпопротеїдів шляхом зниження атерогенних факторів. За даними визначення балансу трансфераз у сироватці крові щурів з автоімунним тиреоїдитом, визначено позитивну дію обох протестованих препаратів на функціональний стан серцево-судинної системи та печінки, але експериментальний препарат ефективніше відновлював функціональний стан печінки, а також сприяв відновленню ферментної ланки системи антиоксидантного захисту більш пролонгований час.

У розділі 5 представлені дослідження показників імунної системи у щурів із змодельованим автоімунним тиреоїдитом та після введення препаратів «Кріоцелл-Кріокорд» та L-тироксин. Застосування препарату «Кріоцелл-Кріокорд» призводить до відновлення толерантності імунітету до тканини щитоподібної залози, зниженню цитотоксичних форм Т-лімфоцитів, відновленню імунорегуляторного індексу за рахунок зниження субпопуляцій CD 4 та нормалізації рівня CD 8, пригніченню синтезу В-лімфоцитів. Експериментальний препарат мав більш виразну та пролонговану у порівнянні з LT4 імуномодулючу дію, відновлення показників імунологічної резистентності спостерігалося у більш віддалені терміни. Отримані результати вказують на прямий і опосередкований позитивний вплив препарату «Кріоцелл-Кріокорд» на щитоподібну залозу та імунну систему на рівні покращення багатьох метаболічних показників та структурних змін.

У розділі 6 переконливо продемонстровано послідовні гістологічні зміни структури щитоподібної залози щурів в динаміці розвитку автоімунного тиреоїдиту та після його корекції в один, три, шість місяців. Вивчення гістоструктури щитоподібної залози піддослідних щурів підтвердило, що в

роботі була відтворена репрезентативна модель автоімунного тиреоїдита з усіма характерними морфологічними ознаками. Авторкою продемонстрована більш виразна дія препарату корової крові у порівнянні з LT4, що проявлялось у здатності дослідженого препарату до потенціювання відновлення структури щитоподібної залози. Слід відмітити високу якість ілюстрацій авторки до даного розділу.

У розділі **Аналіз і узагальнення результатів** автором проведено ретельний аналіз та підсумок основних результатів дослідження. Авторка, спираючись на літературні дані, обговорює патогенез автоімунного тиреоїдиту, зокрема імунологічні особливості його виникнення та перебігу. Опис власних результатів індукції автоімунного тиреоїдиту в експерименті підтверджує подібність обраної моделі клінічній картині захворювання. Авторка резюмує, що мультипотентні властивості корової крові дозволяють розглядати біопрепарат як перспективний потенціальний засіб в комплексній терапії автоімунного тиреоїдиту та його ускладнень при розвитку гіпотиреозу.

Висновки відображають зміст дисертації, розкривають мету роботи та відповідають поставленим в роботі завданням. Завершують дисертаційну роботу два додатки з відомостями про публікації та апробації за матеріалами дисертаційного дослідження.

7.Практичне значення отриманих результатів

Результати представленої дисертаційної роботи мають важливе практичне значення. Експериментальні дослідження можуть бути підґрунтям до подальшого впровадження засобів регенеративної терапії. Показана перспективність застосування біопрепарату «Кріоцелл-Кріокорд» – потенційного регулятора неспецифічного та специфічного імунітету в комплексній терапії автоімунного тиреоїдиту та його ускладнень в клінічній практиці з метою підвищення ефективності його лікування.

8. Дані про відсутність текстових запозичень та порушення академічної добродетелі (академічного плаґіату, самоплаґіату, фабрифікації, фальсифікації).

Представлені матеріали в дисертаційній роботі не порушують принципи академічної добродетелі та мають коректні посилання на відповідні літературні джерела.

9. Зауваження до роботи

Принципових зауважень та недоліків, щодо змісту та оформлення дисертації не виявлено. В цілому оцінка роботи є позитивною. Однак хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Як можна пояснити те, що, за даними Вашого дослідження, дія «Кріоцелл-Кріокорд» була спрямована переважно на утворення тироксину і в значно меншій мірі - на метаболізм трийодтироніну?
2. За Вашими висновками, застосування «Кріоцелл-Кріокорд» може бути доцільним при терапії дисфункції щитоподібної залози, використання біопрепарату може бути перспективним в лікуванні автоімунного тиреоїдиту. Які додаткові дослідження необхідно провести для подальшого заастосування цього препарату в практичній тиреоїдології?
3. Чи може бути використаний препарат «Кріоцелл-Кріокорд» на післяопераційному етапі у пацієнтів на рак щитоподібної залози в якості допоміжної супресивної терапії?

10. Загальний висновок та оцінка дисертаційної роботи

Представлена робота є закінченим добре спланованим науковим дослідженням, при виконанні якого були вирішенні всі поставленні завдання.

10. Загальний висновок та оцінка дисертаційної роботи

Представлена робота є закінченим добре спланованим науковим дослідженням, при виконанні якого були вирішенні всі поставленні завдання.

За високим науковим рівнем дисертації та публікацій, новизною представлених теоретичних та експериментальних результатів досліджень, їх науковою обґрунтованістю, рівнем виконання наукового завдання та оволодіння методологією наукової діяльності дисертаційна робота Кирилко Юлії Сергіївни за темою «Експериментальне визначення впливу біопрепарату кордової крові на функціональну активність щитоподібної залози та імунну систему у щурів за умов моделювання автоімунного тиреоїдиту» відповідає вимогам п. 5-9 «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 від 12 січня 2022 р. № 44, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю «091 - Біологія».

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ

Старший дослідник,

провідний науковий співробітник

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

Ім. В. П. Комісаренка НАМН України»

Доктор біологічних наук

Ганна ЗЕЛІНСЬКА

