

## ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації

**Москальова Віталія Борисовича**

**«Одержання та оцінка біологічної активності  
екзометаболітів мезенхімальних стовбурових клітин»**

яка подається на здобуття ступеня доктора філософії

з галузі знань 09 – Біологія

за спеціальністю 091 – Біологія

### **1. Оцінка роботи здобувача у процесі підготовки дисертації і виконання індивідуального плану навчальної та наукової роботи.**

Аспірант Москальов Віталій Борисович виконав у повному обсязі індивідуальний план освітньо-наукової програми підготовки доктора філософії. Освітня програма в обсязі 40 кредитів ECTS виконана у повному об'ємі. Він успішно склав п'ять заліків та два екзамени з таких дисциплін:

#### Заліки:

- 1) «Філософські засади та методологія наукових досліджень» – 100 балів;
- 2) «Сучасна методологія біологічних досліджень» – 85 балів;
- 3) «Підготовка наукових публікацій та презентація результатів досліджень» – 94 бали;
- 4) «Багатомірна статистика» – 100 балів;
- 5) «Викладацька практика» – 100 балів;

#### Екзамени:

- 6) «Іноземна мова для аспірантів (англійська)» – 80 балів.
- 7) «Сучасні аспекти біо- та нанотехнології» – 95 балів

Всі заплановані види робіт було виконано своєчасно, включаючи планування та виконання дослідницьких завдань, опрацювання одержаних результатів, підготовку виступів на конференції та публікацій до друку. Здобувач плідно співпрацював з науковим керівником протягом усього терміну навчання в аспірантурі.

### **2. Обґрунтування вибору теми дослідження.**

Вивчення стовбурових клітин має значну історію, але й на сьогодні не повністю з'ясовані механізми розвитку організму, фізіологічної та репаративної регенерації, що ґрунтуються на функціональній активності стовбурових клітин різних типів. Окремим напрямом їх дослідження є вивчення механізмів міжклітинної сигналізації цих клітин між собою та з клітинами інших популяцій за рахунок медіаторів, що обумовлюють можливість дистантної регуляції функцій організму.

Стовбурові клітини дорослого організму, до яких належать й мезенхімальні, здатні до асиметричного поділу, мультилінійної диференціації, міграції до пошкоджених клітин, та продукції широкого спектру біологічно активних речовин. Вивчення взаємодії мезенхімальних стовбурових клітин з регіональними стовбуровими та імунокомпетентними клітинами та наслідків такої взаємодії на рівні тканини, органу та організму є важливою проблемою фізіології людини та тварин.

Печінка ссавців добре відома своєю високою здатністю до репаративної регенерації – повне відновлення об'єму органу можливе за резекції двох його третин. Порушення регенерації та втрата можливості відновлення пошкоджених ділянок, а відтак й функції органу, спостерігається за мозаїчного враження печінки. Тому важливо вивчати вплив регенеративних чинників у моделях, які б відтворювали такий тип пошкодження.

З'ясування механізмів зрушення рівноваги у динамічних процесах пошкодження–відновлення печінки з використанням медіаторних молекул, що продукуються мезенхімальними стовбуровими клітинами, з одного боку, допомагає прояснити питання фізіологічної регуляції регенерації, як ключового процесу підтримки тканинного гомеостазу, а з іншого боку, дає можливість розробляти нові біотехнологічні засоби лікування патології печінки. Тож обрана тема дослідження є **актуальною**.

**Метою дисертації** є розробка способу одержання секретому ксеногенних МСК, охарактеризування його можливих біологічних властивостей на моделі фіброзу печінки, дослідження дію секретому на деякі показники імунної системи як системи регуляції функцій організму та їх вплив на процеси регенерації печінки у стані фіброзу.

Для досягнення поставленої мети сформульовано та вирішено такі ключові завдання:

1. Розробити спосіб одержання компонентів секретому (екзометаболітів) ксеногенних МСК на основі обґрунтування оптимального пасажу та даних про проліферативну та секреторну активність.
2. Оцінити склад секретому МСК та окремих його фракцій спектрофотометрично.
3. Визначити можливість використання моделі органотипової культури печінки для оцінки регенерації органу після дії хімічних речовин на організм тварини (модель *ex vivo*).
4. Дослідити вплив компонентів секретому (екзометаболітів) МСК та його фракцій на регенерацію печінки на моделі тетрахлометанового фіброзу.
5. Визначити вплив компонентів секретому (екзометаболітів) ксеногенних МСК на окремі показники імунної системи (антитілопродукція, клітинні реакції імунітету, запалення) для з'ясування механізмів їх дії.

**Об'єктом дослідження** є секретом ксеногенних МСК та його фракції, розділені за масою методом ультрафільтрації.

**Предметом дослідження** є біологічні властивості секретому (регенеративна дія на моделі органотипової культури печінки *in vitro*, на моделі тетрахлометанового фіброзу печінки *in vivo* та *ex vivo*, вплив на антитілопродукцію в умовах нормального імунного статусу та змодельованого імунодефіциту, клітинні реакції імунітету та запалення)..

**Методи дослідження:** клітинна культура (виділення, накопичення, кріоконсервування та деконсервування МСК, експрес-тестування біологічної активності *in vitro*), органотипова культура печінки (адгезія, індекс площі), спектрофотометричні (визначення концентрації білку, аналіз спектрів поглинання в ультрафіолетову діапазоні), моделювання фіброзу *in vivo*, біохімічні (визначення окремих цитокінів та ростових факторів, активності амінотрансфераз), гематологічні (автоматичний аналіз кількості та якості клітин крові в нормі та за фіброзу), імунологічні (визначення показників гуморального та клітинного імунітету, інтенсивності запалення), статистичні.

### **3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана на кафедрі молекулярної біології та біотехнології біологічного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна згідно плану науково-дослідної роботи кафедри за напрямом: «Дослідження у сфері клітинних та імунобіотехнологій з метою отримання біологічно активних фармацевтичних субстанцій для використання у біотехнології та медицині».

#### 4. Особистий внесок дисертанта в отриманні наукових результатів та їх новизна.

Особистий внесок дисертанта в отриманні наукових результатів та їх новизна полягає в наступному:

##### Вперше:

- 1) Використано метод ультрафільтрації для одержання окремих фракцій секретому мезенхімальних стовбурових клітин.
- 2) Методику органотипової культури печінки використано для оцінки впливу чинників на організм тварини, з якої було одержано фрагменти органу (модель *ex vivo*).
- 3) Встановлено, що низькомолекулярна фракція екзометаболітів МСК має чи не найбільшу біологічно активність *in vitro*, ефекти фракції масою менше 10 кДа підтверджені *in vivo* та *ex vivo*.
- 4) Встановлено значне посилення вироблення антитіл на ксеноантиген, а також компенсацію імунодефіцитного стану В системи після введення екзометаболітів неактивованих МСК.

##### Дістало подальший розвиток:

- 5) Методику органотипової культури використано для оцінки гепатотропної дії біологічно активних речовин (модель *in vitro*).
- 6) Підтверджені протизапальні властивості екзометаболітів неактивованих МСК.

#### 5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які захищаються.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, результатів і висновків дисертації Москальова В. Б. підкріплені експериментальними дослідженнями та забезпечується: застосуванням адекватних експериментальних моделей та статистичних методів до отриманих даних; порівнянням одержаних результатів із сучасною науковою літературою інших авторів; публікацією результатів дисертаційного дослідження в наукових виданнях високого рівня; достатньою апробацією отриманих результатів на наукових конференціях.

#### 6. Наукове, теоретичне та практичне значення результатів дисертації.

Одержані результати можуть бути використані для поглиблення розуміння механізмів дії стовбурових клітин; регуляції фізіологічних функцій, зокрема, регенерації, фіброзу, запалення та продукції антитіл під дією секретованих стовбуровими клітинами речовин, в першу чергу, низької молекулярної маси. На підставі одержаних даних можливо проводити розробку фармацевтичних субстанцій гепатопротективної або гепаторегенеративної дії, що в перспективі може знизити смертність людей від патологій печінки.

Результати досліджень Москальова В. Б. можуть бути впроваджені в освітній процес у викладанні освітніх компонентів «Біологія клітини», «Імунологія», «Загальна біотехнологія», «Фармацевтична біотехнологія» на кафедрі молекулярної біології та біотехнології біологічного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

## 7. Повнота викладення матеріалів дисертації в роботах, опублікованих автором.

Результати дисертації опубліковані у 9 наукових працях, серед яких 3 статті у закордонних періодичних наукових виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus, 1 стаття у вітчизняному фаховому виданні та 5 тез доповідей на Всеукраїнських та міжнародних наукових конференціях.

### **Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

Список публікацій здобувача за темою дисертації у закордонних періодичних наукових виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus:

1) Bozhkov A. I., Novikova A. V., Klimova E. M., Ionov I. A., Akzhyhitov R. A., Kurhuzova N. I., Bilovetska S. G., **Moskalov V. B.** & Haiovyi S. S. Vitamin A Reduces the Mortality of Animals with Induced Liver Fibrosis by Providing a Multi-level Body Defense System. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2023. Vol. 13 No 1. P. 48–63. DOI: 10.1016/j.jceh.2022.09.006 (**Scopus, Q3**).

(Особистий внесок здобувача: здійснив планування, виконання, обчислення результатів та статистичний аналіз частини дослідження на моделі органотипової культури печінки тварин, що піддавалися дії сульфату міді та високих доз вітаміну А, прийняв участь в обговоренні результатів)

2) **Moskalov V.**, Koshova O., Ali S., Filimonova N., Tishchenko I. Impact of xenogenic mesenchymal stem cells secretome on a humoral component of the immune system. *WikiJournal of Medicine*. 2023. Vol. 10, No 1, Article 9. DOI: 10.15347/WJM/2023.004 (**Scopus, Q4**).

(Особистий внесок здобувача: приймав участь у плануванні, виконанні та обчислення результатів, здійснював статистичний аналіз експериментального дослідження, обговорення результатів та підготовку рукопису статті до друку)

3) **Moskalov V.** Effects of various xenogenic mesenchymal stem cell secretome fractions on the regenerative capacity of the liver *in vitro*. *Revista Bionatura*. 2023. Vol. 8, No 3. Article 90. DOI: 10.21931/RB/2023.08.03.90 (**Scopus, Q4**).

(Особистий внесок здобувача: здійснював під наглядом наукового керівника планування, виконання та обчислення результатів, статистичний аналіз експериментального дослідження, обговорення результатів та підготовку рукопису статті до друку)

Публікації у наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії

4) Moskalov, V. B. Obtaining and description of exometabolites of canine mesenchymal stem cells derived from bone marrow. *Biodiversity, Ecology and Experimental biology*. 2023, Vol. 25, No 1. P. 15–24. DOI: 10.34142/2708-5848.2023.25.1.02

(Особистий внесок здобувача: здійснював під наглядом наукового керівника планування, виконання та обчислення результатів, статистичний аналіз експериментального дослідження, обговорення результатів та підготовку рукопису статті до друку)

### Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. **Москальов В. Б.**, Мельниченко, С. Ю. Модель органотипової (органної) культури печінки. *Інноваційні досягнення сучасних наукових досліджень: матеріали наук-практ. конференції*, м. Полтава, 27-28 серпня 2021 р. / Полтава: Вид-во «Молодий вчений», 2021. С. 26-28.

2. **Moskalov V.**, Melnychenko S. Hepatoprotective activity of mesenchymal stem cells exometabolites fractions. *Problems and Achievements of Modern Biotechnology: materials of the 2<sup>nd</sup> international scientific and practical internet conference*, Kharkiv, Mai 20<sup>th</sup>, 2022 / Kharkiv: NUPha, 2022. P. 34-36.

3. **Moskalov V. B.**, Melnychenko S. Yu., Bozhkov A. I. Dose dependence of hepatoprotective activity of mesenchymal stem cells exometabolites. *The All-Ukrainian Conference on Molecular and Cell Biology with international participation*, Kyiv, June 15<sup>th</sup>–17<sup>th</sup>, 2022 / Kyiv: IMBG, NAS of Ukraine, 2022. P. 71.

4. **Moskalov V. B.**, Koshova O. Yu. The potential of using the secretome of xenogenic mesenchymal stem cells as an immunomodulatory agent. Moskalov, V. B., & prof. Skivka L. et al. (Ed.), *Microbiology and Immunology – Development Outlook in the 21<sup>st</sup> century: materials of the 4<sup>th</sup> International Scientific Conference*, Kyiv, September 22<sup>nd</sup>–23<sup>rd</sup>, 2022 / Kyiv: T. Shevchenko NUK, 2022. P. 34.

5. **Moskalov V.**, Koshova O. Use of the secretome of mesenchymal stem cells in pharmaceutical biotechnology. *Microbiological and Immunological Research in Modern Medicine: materials of the 3<sup>rd</sup> scientific and practical international distance conference*, Kharkiv, March, 24<sup>th</sup>, 2023 / Kharkiv: NUPha, 2023. P. 140-142.

Результати дисертаційної роботи повністю відображено в публікаціях.

## **8. Апробація матеріалів дисертації.**

Основні результати досліджень були представлені, обговорені і опубліковані в тезах доповідей п'яти Всеукраїнських та міжнародних наукових конференцій: науково-практична конференція «Інноваційні досягнення сучасних наукових досліджень» (Полтава, 2021); 2<sup>nd</sup> International Scientific and Practical Internet Conference “Problems and achievements of modern biotechnology” (Kharkiv, 2022); All-Ukrainian Conference on Molecular and Cell Biology with international participation, based on Institute of Molecular Biology and Genetics NAS of Ukraine (Kyiv, 2022); 4<sup>th</sup> International Scientific Conference “Microbiology and immunology – development prospects in the 21<sup>st</sup> century” (Kyiv, 2022); 3<sup>rd</sup> Scientific and Practical International Distance Conference “Microbiological and Immunological Research in Modern Medicine” (Kharkiv, 2023).

## **9. Дотримання академічної доброчесності**

На підставі вивчення тексту дисертації здобувача, наукових праць здобувача та Протоколу контролю оригінальності (перевірку наявності текстових запозичень виконано в антиплагіатній інтернет системі [StrikePlagiarism.com](http://StrikePlagiarism.com)) встановлено, що дисертаційна робота виконана самостійно, текст дисертації не містить плагіату, а дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

## **10. Оцінка мови та стилю дисертації**

Матеріал дисертації викладено в логічній послідовності та доступний для сприйняття. Дисертація викладена науковим стилем мовлення, її структура відповідає дизайну здійсненого автором дослідження. Нечисельні та несуттєві стилістичні помилки не заважають зрозуміти зміст роботи. Зміст, структура, оформлення дисертації та кількість публікацій відповідають вимогам постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, зі змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 21.03.2022 року № 341), Наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки України від 31.05.2019 року № 759).

**11. Відповідність змісту дисертації спеціальності з відповідної галузі знань, з якої вона подається до захисту.**

За своїм фаховим спрямуванням, науковою новизною і практичною значимістю дисертаційна робота Москальова Віталія Борисовича «Одержання та оцінка біологічної активності екзометаболітів мезенхімальних стовбурових клітин» відповідає спеціальності 091 – Біологія. Здобувачем повністю виконана освітня та наукова складові освітньо-наукового рівня вищої освіти.

**12. Висновок біоетичної експертизи.**

Комітет з питань біоетики біологічного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, розглянувши матеріали дисертаційної роботи Москальова Віталія Борисовича «Одержання та оцінка біологічної активності екзометаболітів мезенхімальних стовбурових клітин» (091 – Біологія), керуючись Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 № 3447-IV, Порядком проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249, установив, що дисертація виконана без порушень міжнародно визнаних біоетичних норм досліджень за участю тварин та законодавства України (протокол № 2 від 23 жовтня 2023 р.)



**13. Результати обговорення та проведення презентації. Рекомендація дисертації до захисту.**

Здобувач Москальов В. Б. представив основні результати досліджень своєї дисертаційної роботи на розширеному засіданні кафедри молекулярної біології та біотехнології біологічного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (протокол № 4 від 25 жовтня 2023 року) у формі презентації та наукової дискусії після її завершення.

Враховуючи високий рівень виконаних досліджень, а також актуальність теми роботи, наукову новизну результатів та їх наукове і практичне значення, на розширеному засіданні кафедри було одностайно ухвалене рішення про рекомендацію дисертації Москальова В. Б. «Одержання та оцінка біологічної активності екзометаболітів мезенхімальних стовбурових клітин» до захисту в разовій спеціалізованій вченій раді для здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія з галузі знань 09 – Біологія.

Головуючий засідання  
в.о. завідувача, професор кафедри  
фізіології людини та тварин  
біологічного факультету  
Харківського національного  
університету імені В.Н. Каразіна,  
доктор біологічних наук, професор

Підпис Тетяни Бондаренко засвідчую  
Начальник відділу кадрів  
Харківського національного  
університету ім. В. Н. Каразіна

  
Тетяна БОНДАРЕНКО  
  
Олена ГРОМИКО