

## РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента завідувача кафедри фізіології, імунології і

біохімії з курсом цивільного захисту та медицини

Запорізького національного університету

доктора біологічних наук, професора

**Куц Оксани Георгіївни,**

на дисертаційну роботу аспірантки

**Макєвої Людмили Валеріївни** на тему:

«Морфофункціональні особливості імунокомпетентних клітин шкіри при

загоєнні ран щурів в умовах хронічного соціального стресу»,

представленої на здобуття ступеня доктора філософії

за спеціальністю 091 - Біологія

### **1. Ступінь актуальності обраної теми.**

Актуальність теми дисертаційного дослідження визначається необхідністю поглибленого вивчення механізмів регенерації тканин шкіри та факторів, що можуть впливати на перебіг ранового процесу. У сучасній біології та медицині проблема загоєння ран залишається важливим, оскільки ефективність відновлення тканин значною мірою залежить від складної взаємодії клітинних, молекулярних і імунологічних механізмів. Особливе місце серед факторів, які здатні модифікувати перебіг цих процесів, посідає хронічний стрес. Відомо, що тривалий стресовий вплив може призводити до суттєвих змін у функціонуванні імунної системи, порушувати регуляцію запальних реакцій та знижувати здатність тканин до відновлення.

У цьому контексті значного наукового інтересу набуває дослідження ролі імунокомпетентних клітин шкіри, які беруть участь в місцевій імунній відповіді та забезпеченні ефективного перебігу процесів регенерації. Взаємодія між різними популяціями клітин імунної системи, зокрема макрофагами, мастоцитами та іншими клітинними елементами дерми й

епідермісу, визначає характер запальної реакції та подальше відновлення тканин після ушкодження. Водночас вплив хронічного соціального стресу на морфофункціональні характеристики цих клітин залишається недостатньо вивченим.

Зважаючи на це, дослідження морфологічних і функціональних змін імунікомпетентних клітин шкіри під час загоєння ран за умов хронічного соціального стресу є надзвичайно актуальним. Отримані результати дозволяють розширити сучасні уявлення про клітинні механізми регуляції ранового процесу та можуть стати підґрунтям для подальших досліджень, спрямованих на розробку нових підходів до корекції порушень регенерації тканин.

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

Дисертаційна робота Макєєвої Л.В. виконана у межах планової ініціативної науково-дослідної теми кафедри гістології, цитології та ембріології Запорізького державного медичного університету «Імуноморфологічні особливості внутрішніх органів при дії ендо- та екзогенних чинників на організм» (2018–2022 рр., № держреєстрації: 0118U004250).

Також Людмила Макєєва є відповідальним виконавцем держбюджетного наукового проекту МОН України «Розроблення засобу для стимулювання процесів репаративної регенерації при пораненнях та загоєнні ран» (2025–2027 рр., № держреєстрації 0125U000690).

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

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, є достатньо високим та підтверджується комплексним характером проведених досліджень, значним обсягом експериментального матеріалу та використанням сучасних методів аналізу. Авторкою проведено ґрунтовний аналіз наукових джерел, що дозволило сформулювати чітке теоретичне підґрунтя для виконання експериментальної частини роботи та обґрунтувати вибір напрямку дослідження. Авторкою

проведено ґрунтовний аналіз сучасних наукових джерел, чітко сформульовано мету дослідження та визначено конкретні завдання, які є обґрунтованими й відповідають поставленій меті. Добір методів дослідження є обґрунтованим і відповідає характеру наукової проблематики. Отримані результати ретельно оброблені, систематизовані, проаналізовані в контексті сучасних наукових уявлень і коректно співставлені з даними інших авторів. Основні висновки дисертації стисло відображають зміст виконаної роботи. Публікації здобувачки за темою дисертації пройшли належні етапи рецензування, відповідають чинним вимогам до наукових праць і опубліковані у фахових виданнях та матеріалах науково-практичних конференцій.

#### **4. Новизна дослідження та експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень.**

Дисертанткою отримано низку пріоритетних наукових результатів. Вперше комплексно описано міграційний дисбаланс імунокомпетентних клітин: показано стійку кореляцію між клітинами резидентного тканинного типу (еозинофіли, мастоцити) та імунними клітинами системного реагування (макрофаги, лімфоцити). Виявлено компенсаторний механізм мастоцитів: на тлі їх кількісного зменшення під час загоєння рани відбувається збільшення щільності, розмірів клітин та екстрацелюлярної дегрануляції. Крім того, вперше показано, що погіршення репаративної регенерації в умовах ХСС пов'язане з вираженим дисбалансом проапоптичних (каспаза-3) та антиапоптичних (Bcl-2) факторів на тлі падіння регенераторного потенціалу (зменшення експресії Ki-67, SOX2, PDGFR $\beta$ ).

#### **5. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.**

В **анотації** лаконічно висвітлено актуальність теми дисертаційної роботи, окреслено мету та завдання дослідження, уточнено об'єкт і предмет наукового аналізу. Представлено стислий виклад основних результатів, а також охарактеризовано їхню наукову новизну та практичну цінність. Усі структурні елементи оформлено відповідно до встановлених вимог.

У **вступі** дисертант аргументовано підкреслює актуальність обраної

тематики, чітко окреслює науковий вектор дослідження, формулює його мету та завдання, визначає об'єкт і предмет вивчення. Авторка висвітлює наукову новизну, теоретичну значущість та практичну цінність отриманих результатів. У вступі також наведено відомості щодо апробації матеріалів дослідження, надано перелік власних наукових публікацій за темою дисертації та охарактеризовано структуру й обсяг роботи.

Розділ 1. Огляд літератури. Розділ присвячений теоретичному аналізу сучасного стану проблеми репаративної регенерації шкіри та впливу на неї системних факторів. У ньому детально висвітлено фундаментальні основи кожної з фаз ранового процесу (запалення, проліферації та ремоделювання). Особлива увага приділяється ролі конкретних імунокомпетентних клітин у загоєнні ран: нейтрофілів, макрофагів, мастоцитів та лімфоцитів. Завершується розділ ґрунтовним оглядом впливу стресового фактору на перебіг ранового процесу, де описуються нейроендокринні та імунні порушення, які викликає стрес, що слугує логічним обґрунтуванням напрямку власних досліджень авторки.

Розділ 2. Матеріали та методи дослідження. Цей розділ присвячений опису дизайну експерименту та методологічної бази дослідження, проведеного на 180 самцях щурів лінії Wistar. У ньому висвітлено процес відтворення експериментальної моделі хронічного соціального стресу (ХСС) та методи верифікації стресового стану тварин, зокрема за допомогою тесту «Відкрите поле» та оцінки стану серотонінергічної системи. Детально описані процедури забору біологічного матеріалу, морфометричні дослідження площі ран і товщини шарів шкіри, а також широкий спектр імуногістохімічних методів із зазначенням використаних маркерів (CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, Ki-67, CD34, CGRP, маркери апоптозу та цитопротекції) і методи статистичного аналізу.

Розділ 3. Результати досліджень. Розділ містить виклад первинних експериментальних даних і присвячений безпосередньому впливу ХСС на організм та рановий процес. У ньому висвітлено підтвердження наявності стресу в щурів через виявлення змін у поведінці та зниження експресії білка-

транспортера серотоніну. Наведено дані щодо макроскопічних і морфометричних характеристик загоєння різаних ран, зокрема оцінку проліферативної активності та васкуляризації. Значну частину розділу присвячено кількісній динаміці імунокомпетентних клітин системного (нейтрофіли, макрофаги, лімфоцити) та резидентного (мастоцити, еозинофіли) типів, а також результатам дослідження імуногістохімічних маркерів апоптозу, ендогенної цитопротекції та транскрипційних факторів.

Розділ 4. Аналіз та узагальнення результатів. Цей розділ присвячений комплексному обговоренню, інтерпретації та концептуалізації отриманих результатів дослідження. У ньому висвітлено динаміку морфометричних змін приранової зони шкіри під впливом ХСС та детально проаналізовано участь різних пулів імунних клітин у цьому процесі. Проведено глибокий кореляційний аналіз взаємозв'язків між кількісними показниками імунокомпетентних клітин та параметрами репарації шкіри. Також у розділі розкриваються особливості молекулярно-клітинних взаємодій, що дає змогу обґрунтувати загальний патогенетичний механізм погіршення загоєння ран в умовах хронічного соціального стресу.

У **висновках** (в кількості 9) викладено найбільш важливі наукові результати, одержані в дисертаційній роботі. Висновки цілком відповідають поставленим завданням роботи, ґрунтуються на результатах власних досліджень, викладені чітко, мають значення для науки й практики.

Список використаних джерел, в якому переважають публікації останніх 5-10 років, оформлено згідно з існуючими вимогами держстандарту включає 312 найменувань і відображає широке опрацювання дисертантом даних літератури.

**В додатках** наведений перелік актів впровадження результатів роботи, список праць за темою дисертації, їх оприлюднення на наукових конференціях різного рівня.

Оцінюючи роботу в цілому, слід відзначити, що Макєєва Л.В. проявила себе як зрілий науковець, який глибоко знає досліджувану проблему, вірно оцінює отримані результати, належними чином аналізує їх і робить науково

обґрунтовані висновки, що сприятиме подальшому розвитку наукового напрямку, який є предметом виконаного дослідження.

## **6. Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях**

За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, зокрема 4 наукові статті, три з яких індексуються у міжнародній наукометричній базі Scopus. Із них 1 стаття опубліковані у виданні, що належать до першого квартилю, одна — до третього квартилю, одна — до четвертого квартилю у співавторстві з науковими керівниками. Також одна стаття опублікована в українському журналі категорії Б. Окрім того, опубліковано 10 тез доповідей у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій.

## **7. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.**

Дослідження, проведені Макєвою Л.В. відповідають сучасному науковому рівню та свідчать про високу її теоретичну та практичну підготовку.

Результати досліджень мають високу наукову новизну. Висновки, які були зроблені дисертантом базуються на достовірному, фактичному матеріалі.

Принципових зауважень до змісту і оформлення дисертації немає. Є деякі зауваження, які можна розглядати по суті як побажання та рекомендації:

1. За текстом вказано «репарація відбувається за рахунок стовбурових клітин волосяних фолікулів». Чи врахувала дисертантка цикл росту волосся, фазу анагену і телогену, враховуючи, що для тварин має місце сезонна лінька? Чи можна отримані дані екстраполювати на репаративні властивості шкіри людини, а саме волосистої частини шкіри і голих ділянок шкіри? Чи стовбурові клітини камбіального шару епідермісу не відіграють роль в репаративних процесах?

2. Відомо, що дерма шкіри складається з сосочкового і сітчастого шарів. Чому йде описання тільки сітчастого і сосчкового шарів і розподіл в них клітин CD68? Чому ви описали розподіл клітин CD68 в сосочковому і сітчастому, а розподіл інших клітин не робили пошарово (пункт 3.3.2.1)?

3. Не вистачає морфологічного опису тканини. Йде текст тільки стосовно кількісних показників субпопуляцій лімфоцитів, не вистачає морфологічного опису гістологічної картини експерименту.

Зазначені зауваження не є принциповими та не зменшують наукової й практичної цінності представленої роботи.

В якості наукової дискусії хотілось би також почути думку автора з наступних питань:

1. Чи враховано трофічну роль нервової системи в даному експерименті?
2. Чому не досліджено професійні антигенпрезентуючі клітини? Що це за клітини Грейнштейна?
3. Методики мають бути адекватні поставленим задачам. Чому для підтвердження хронічного соціального стресу використовували серотонін, а не кортизол?

#### **8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі.**

На підставі фахового аналізу тексту, в т.ч. кількісних даних дисертації і наукових праць здобувача, публікацій інших авторів за близькою тематикою не виявлено ознак академічного плагіату або самоплагіату, фабрикації або фальсифікації. З використанням on-line сервісу StrikePlagiarism.com, коефіцієнт подібності 1 складає 2,14 %, а коефіцієнт подібності 2 — 0,40 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадиння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами. Сумнівів у наукових досягненнях Л.В. Макєвої немає, порушення академічної доброчесності відсутні.

#### **9. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії.**

Дисертаційна робота Макєвої Л.В. на тему «Морфофункціональні особливості імунокомпетентних клітин шкіри при загоєнні ран щурів в умовах хронічного соціального стресу», подана на здобуття ступеня доктора

філософії з галузі знань 09 «Біологія» є самостійно виконаною, завершеною роботою, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, які у сукупності є суттєвими для медичної науки і практики. Вона характеризується значним рівнем новизни отриманих результатів, їх теоретичною та практичною значимістю, високим рівнем узагальнень і висновків, а також технічним оформленням роботи. За актуальністю теми дисертації, обґрунтованістю вибору методів наукових досліджень, рівнем їх виконання, науковою новизною отриманих результатів, їхньою достовірністю повнотою викладу в наукових публікаціях і оприлюдненні науковій громадськості в матеріалах наукових форумів, теоретичним і практичним значенням основних положень, аргументованістю висновків дисертаційна робота Макєєвої Л.В. на тему «Морфофункціональні особливості імункомпетентних клітин шкіри при загоснні ран щурів в умовах хронічного соціального стресу» 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 від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507 та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а здобувач Макєєва Людмила Валеріївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія».

**Рецензент:**

завідувач кафедри фізіології, імунології і  
біохімії з курсом цивільного захисту та медицини  
Запорізького національного університету

д. б. н., професор

Оксана КУЩ