

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента

кандидата біологічних наук, доцента кафедри фізіології, імунології

і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини

Запорізького національного університету

Григорової Наталі Володимирівни,

на дисертаційну роботу аспірантки

Макєєвої 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.

Проблема відновлення пошкоджених тканин є однією з ведучих у сучасній експериментальній та клінічній біології. Рановий процес являє собою складний багатокомпонентний біологічний феномен, що включає послідовні фази запалення, проліферації та ремоделювання тканин. Координація цих етапів значною мірою залежить від активності клітин імунної системи, які забезпечують елімінацію пошкоджених структур, регуляцію запальної відповіді та стимуляцію регенеративних процесів. Разом із тим, на перебіг цих механізмів впливають численні зовнішні та внутрішні фактори, серед яких важливе місце займає хронічний стрес.

Тривалий стресовий вплив розглядається як системний фактор, здатний змінювати функціональний стан організму, зокрема порушувати імунну реактивність та змінювати перебіг запальних і відновних процесів. У сучасних умовах підвищеного психоемоційного навантаження проблема впливу стресу на фізіологічні механізми регенерації набуває особливої актуальності. Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених рановому процесу,

питання про те, яким чином хронічний соціальний стрес модифікує клітинні механізми відновлення тканин, залишається недостатньо з'ясованим.

Особливо важливим є дослідження ролі імунокомпетентних клітин шкіри у цих процесах, оскільки вони беруть безпосередню участь у регуляції місцевої імунної відповіді та підтриманні тканинного гомеостазу. Вивчення морфологічних та функціональних змін цих клітин у процесі загоєння ран дозволяє краще зрозуміти механізми адаптації організму до стресових умов.

Таким чином, дисертаційне дослідження, присвячене аналізу морфофункціональних особливостей імунокомпетентних клітин шкіри при загоєнні ран у щурів за умов хронічного соціального стресу, є актуальним і своєчасним, оскільки спрямоване на поглиблення фундаментальних знань про клітинні механізми регенерації тканин.

2.Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота Макеєвої 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 дисертантка є відповідальним виконавцем держбюджетного проєкту МОН України «Розроблення засобу для стимулювання процесів репаративної регенерації при пораненнях та загоєння ран» (2025-2027 рр., № 0125U000690).

Представлена до захисту дисертаційна робота вирізняється належним рівнем наукової обґрунтованості та логічною послідовністю викладення результатів дослідження. Авторкою здійснено детальний аналіз сучасної наукової літератури, що дозволило чітко визначити наукову проблему, сформулювати мету дослідження та окреслити конкретні завдання, які повністю узгоджуються з поставленою метою.

Методологічна база дослідження є обґрунтованою та адекватною обраній тематиці. Використані методи відповідають характеру досліджуваної

проблеми та забезпечують можливість отримання достовірних і репрезентативних результатів. Отримані експериментальні дані піддані всебічній обробці та систематизації, проаналізовані з урахуванням сучасних наукових підходів і зіставлені з результатами інших дослідників, що підвищує наукову цінність виконаної роботи.

Сформульовані у дисертації висновки є логічним підсумком проведених досліджень і узагальнюють основні результати роботи. Вони чітко відображають зміст виконаного дослідження та відповідають поставленим завданням.

Наукові результати, отримані здобувачкою, знайшли відображення у публікаціях, які пройшли необхідні етапи рецензування та відповідають сучасним вимогам до наукових праць. Матеріали дослідження оприлюднені у фахових наукових виданнях, а також представлені у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій різного рівня, що підтверджує належний рівень апробації результатів дисертаційної роботи.

3. Новизна представлених експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Наукова новизна дисертаційної роботи зумовлена отриманням нових експериментальних даних щодо особливостей функціонування імунокомпетентних клітин шкіри в умовах впливу хронічного соціального стресу під час загоєння ран. У роботі реалізовано комплексний підхід до дослідження ранового процесу, що включає аналіз морфологічних, клітинних та молекулярних змін у тканинах шкіри в різні терміни після нанесення рани.

Важливим науковим результатом роботи є встановлення закономірностей змін вмісту імунокомпетентних клітин шкіри під впливом тривалого стресового фактору. Використання експериментальної моделі хронічного соціального стресу дозволило виявити специфічні особливості перебігу ранового процесу в умовах тривалого психоемоційного навантаження.

Новизна дослідження також полягає у детальному вивченні

морфологічних змін тканин шкіри на різних етапах загоєння ран, що дало змогу простежити взаємозв'язок між активністю клітин імунної системи та процесами відновлення пошкоджених тканин. У роботі отримано нові дані щодо особливостей клітинної відповіді організму на ушкодження за умов стресового впливу, що має важливе значення для подальшого розвитку досліджень у галузі експериментальної біології та медицини.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Ступінь достовірності результатів дисертаційного дослідження та наукова обґрунтованість висновків Макеевої Л.В. не викликають сумнівів і забезпечуються методологічно правильним підходом до вирішення поставленої мети. Високий рівень доказовості базується на значному обсязі експериментального матеріалу та використанні репрезентативної вибірки лабораторних тварин (180 білих щурів-самців лінії Wistar).

Авторкою застосовано комплекс сучасних, адекватних поставленим завданням та високоінформативних методів, що органічно доповнюють один одного: коректне моделювання хронічного соціального стресу, гістологічні та морфометричні методики, імуноферментний аналіз та широка панель імуногістохімічних досліджень. Важливим критерієм обґрунтованості є ретельна верифікація самої моделі стресу за допомогою поведінкового тесту «Відкрите поле» та молекулярного підтвердження (оцінка рівня білка-транспортера серотоніну Slc6a4). Усі сформульовані наукові положення, висновки та практичні рекомендації логічно випливають із результатів власних досліджень, які пройшли належну статистичну обробку з використанням сучасних методів варіаційної статистики та кореляційного аналізу.

Основні наукові положення та сформульовані висновки повністю узгоджуються з експериментальними даними, відзначаються чіткістю, аргументованістю й науковою достовірністю. Проведене обговорення результатів на фахових науково-практичних конференціях, а також їх публікація у відкритих наукових джерелах підтверджують їхню актуальність та відповідність сучасному рівню наукових досліджень. Таким чином,

достовірність, логічна послідовність і наукова обґрунтованість висновків, представлених у дисертації, не викликають сумнівів.

5. Теоретичне і практичне значення одержаних результатів дослідження.

Теоретичне значення одержаних результатів полягає в суттєвому розширенні та поглибленні фундаментальних уявлень про патогенез порушень репаративної регенерації тканин в умовах системного стресу. Авторкою вперше на тканинному, клітинному та молекулярному рівнях розкрито механізми нейроімунної взаємодії в прирановій зоні. Доведено, що системні нейроендокринні зсуви (зокрема, порушення серотонінергічної системи) транслюються на периферію, викликаючи дисбаланс міграції імунокомпетентних клітин та виснаження механізмів ендогенної цитопротекції (HIF-1 α , NRF2). Суттєво доповнено концепцію ролі мастоцитів у рановому процесі: експериментально доведено їхню здатність до превентивної мобілізації ще до пошкодження тканин (як відповідь на нейрогенне запалення) та компенсаторної гіперактивності в умовах функціонального дефіциту макрофагів.

Практичне значення роботи визначається тим, що отримані результати створюють міцну науково-доказову базу для розробки інноваційних, патогенетично обґрунтованих методів лікування ран, що важко загоюються. Виявлені молекулярно-клітинні мішені відкривають широкі перспективи для таргетної фармакологічної корекції (застосування імуномодуляторів, антиоксидантів та інгібіторів апоптозу) у пацієнтів, які перебувають під дією хронічного стресу. Крім того, матеріали та висновки дисертації мають високу цінність для навчального процесу: вони вже впроваджені та можуть бути використані надалі при викладанні курсів гістології, цитології, ембріології, патофізіології та імунології у закладах вищої медичної та біологічної освіти.

6. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 254 сторінках машинописного тексту та складається з анотації, списку друкованих праць, вступу, 4 розділів: огляду літератури, матеріалів та методів, власних

досліджень, а також загальних висновків, списку використаних джерел (з яких кирилицею – 4, латиницею – 308) та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 153 сторінки друкованого тексту. Роботу ілюстровано 7 таблицями та 44 рисунками.

Дисертаційна робота Макєвої Л.В. є логічно вибудованою, структурно цілісною та повністю завершеною науковою працею. Зміст дисертації глибоко розкриває її тему та дає вичерпні відповіді на поставлені мету і завдання дослідження.

У вступі наведено чітке обґрунтування актуальності проблеми та представлено всі необхідні кваліфікаційні характеристики. В огляді літератури (розділ 1) дисертантка продемонструвала високий рівень володіння матеріалом, критично проаналізувавши сучасні дані щодо перебігу ранового процесу та впливу на нього стресових факторів, що дозволило аргументовано обґрунтувати напрямок власних пошуків. Розділ матеріалів та методів (розділ 2) засвідчує використання широкого і сучасного арсеналу методик, адекватних для комплексного вивчення проблеми. Розділ власних досліджень (розділ 3) містить значний обсяг оригінального фактичного матеріалу, який послідовно та детально розкриває результати експерименту *in vivo*. У розділі обговорення (розділ 4) авторка демонструє зріле наукове мислення, вдало синтезуючи отримані макроскопічні, гістологічні та імуногістохімічні дані у цілісну картину патогенезу. Висновки є конкретними, обґрунтованими та органічно впливають із результатів дослідження.

В цілому, дисертація Макєвої Л.В. становить собою самостійне, закінчене наукове дослідження, яке має вагоме фундаментальне та практичне значення і не потребує додаткових доопрацювань.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертації доцільно використовувати в освітньому та науковому процесі при підготовці здобувачів вищої освіти за напрямками медицина та біологія, в роботі навчальних та науково-дослідних лабораторій для оцінки нових механізмів репаративної дії лікарських засобів.

8. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

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

1. У тексті дисертації зустрічаються поодинокі стилістичні неточності та орфографічні помилки.

2. У списку літератури для окремих англійських джерел відсутні ідентифікатори DOI, що дещо ускладнює їх пошук.

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. Для підтвердження стану хронічного соціального стресу в роботі використано поведінковий тест «Відкрите поле» та визначення концентрації білка-транспортера серотоніну (Slc6a4). Чи розглядалася можливість додаткового визначення рівня кортикостерону у крові тварин як найбільш класичного маркера активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі?

2. Ви оцінювали білок-транспортер серотоніну (Slc6a4) переважно як маркер системних нейроендокринних змін та підтвердження стресу. Однак серотонін також має прямі мітогенні властивості в зоні рани. Чи припускаєте Ви, що виснаження серотонінергічної системи могло спричинити ще й локальний дефіцит серотоніну безпосередньо в шкірі, що стало додатковим фактором пригнічення проліферації (зниження Ki-67 та PDGFR β)?

3. Відомо, що популяція мастоцитів у шкірі є гетерогенною (зокрема, за вмістом триптази та хімази). У своїй роботі Ви описуєте компенсаторну гіперактивність та масштабну екстрацелюлярну дегрануляцію мастоцитів при дефіциті макрофагів. Чи припускаєте Ви, що хронічний стрес індукує не лише кількісні зміни дегрануляції, але й якісну зміну фенотипу мастоцитів (наприклад, зміну складу секреторних гранул) для адаптації до нових умов?

9. 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 співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами. Сумнівів у наукових досягненнях Л.В.Макеєвої немає, порушення академічної доброчесності відсутні.

11. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Макеєвої 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 091 «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 конференцій, теоретичним і практичним значенням основних положень, аргументованістю висновків дисертаційна робота Макеєвої Л.В. на тему «Морфофункціональні особливості імунокомпетентних клітин шкіри при загоєнні 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 Макеєва Людмила Валеріївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія», за спеціальністю 091 «Біологія».

Рецензент:

к.б.н., доц. кафедри фізіології, імунології і
біохімії з курсом цивільного захисту та медицини
Запорізького національного університету

Наталя ГРИГОРОВА