

ВІДГУК
офіційного опонента на дисертаційну роботу
Грушки Наталії Георгіївни
«Механізми функціонування імунокомпетентних та оваріальних клітин
при активації імунної відповіді»,
представлену на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук
за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин

Актуальність дисертаційної роботи. Однією з актуальних проблем сучасної фізіології є з'ясування механізмів функціонування імунної системи за умов надмірної активації імунної відповіді та впливу такої активації на функціональний стан органів і систем організму. Надмірна активація імунної відповіді супроводжується розвитком оксидативного стресу, порушенням клітинного метаболізму, ушкодженням генетичного апарату клітин, активацією сигнальних шляхів і змінами функціонального стану клітин, що може призводити до порушення міжсистемних взаємодій, зокрема між імунною та репродуктивною системами. У зв'язку з цим дослідження молекулярно-клітинних механізмів розвитку цих змін, а також пошук ефективних шляхів їх фармакологічної корекції є одним із пріоритетних напрямів сучасної фізіології, імунології та експериментальної медицини.

Особливий науковий інтерес викликають дослідження, присвячені вивченню механізмів розвитку імуноіндукованих порушень функціонального стану жіночої репродуктивної системи. Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених окремим аспектам імунозапальних процесів, питання взаємозв'язку між системною активацією імунної відповіді, розвитком оксидативного стресу та порушеннями функціонування клітин яєчника залишаються недостатньо з'ясованими і вимагають свого вирішення. Безперечно, особливої уваги заслуговують експериментальні моделі імуноопосередкованого ушкодження, які дозволяють дослідити та з'ясувати окремі механізми розвитку порушень функціонального стану клітин імунної та репродуктивної систем і визначити можливості їх фармакологічної корекції.

Важливе місце серед універсальних механізмів клітинного ушкодження відводиться оксидативному стресу, який супроводжується інтенсифікацією процесів пероксидного окиснення, зміною функціональної активності антиоксидантної системи, порушенням енергетичного обміну та ушкодженням клітинних структур. Саме клітини яєчника, що характеризуються високою метаболічною активністю, є особливо чутливими

до таких змін, оскільки підтримання їх функціонального стану значною мірою залежить від ефективності і збалансованості систем антиоксидантного захисту, а його порушення може негативно позначатися на процесах фолікулогенезу, мейотичного дозрівання гамет і репродуктивній функції загалом. Водночас перспективним напрямом сучасної експериментальної фізіології є пошук потенційно безпечних та водночас ефективних засобів, здатних обмежувати розвиток оксидативного стресу та сприяти відновленню функціонального стану клітин. Особливе наукове зацікавлення складає експериментальне обґрунтування перспективності застосування антиоксидантів і наноматеріалів як засобів підтримання функціонального стану клітин імунної та репродуктивної систем за умов розвитку імуноопосередкованого ушкодження.

У зв'язку з вищенаведеним дисертаційна робота Наталії Георгіївни Грушки, присвячена дослідженню механізмів функціонування імунокомпетентних та оваріальних клітин при посиленій активації імунної відповіді, є своєчасною і безперечно актуальною. Виконане дослідження суттєво розширює сучасні уявлення про механізми функціонування імунокомпетентних та оваріальних клітин за умов надмірної активації імунної відповіді, роль оксидативного стресу, генотоксичних ушкоджень у формуванні сигнальних механізмів у розвитку клітинних порушень, а також експериментально обґрунтовує перспективність застосування антиоксидантних і цитопротекторних сполук для їх фармакологічної корекції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу виконано у відділі імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України відповідно до планів науково-дослідної роботи відділу та Національної академії наук України. Дослідження проводилися у межах п'яти послідовних науково-дослідних тем, присвячених вивченню механізмів розвитку імуноопосередкованих ушкоджень, функціональних порушень імунної та репродуктивної систем, ролі оксидативного стресу, регуляторних молекул і наноструктурованих сполук у розвитку імуноопосередкованих порушень, а також пошуку ефективних підходів до їх корекції.

Тематика виконаних науково-дослідних робіт характеризується логічною наступністю та відображає послідовний розвиток наукового напрямку відділу – від дослідження механізмів імуноіндукованих запальних процесів до з'ясування молекулярно-клітинних механізмів розвитку імуноопосередкованих порушень, регульованої загибелі клітин і розробки експериментально обґрунтованих підходів до їх профілактики та корекції.

Представлена дисертаційна робота є узагальненням результатів багаторічних досліджень, виконаних у межах даного наукового напрямку.

Аналіз наведених у дисертації та опублікованих за її тематикою наукових праць свідчить, що Н.Г. Грушка брала безпосередню участь у плануванні та виконанні основної частини експериментальних досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів. Це підтверджує особистий внесок здобувачки у реалізацію зазначених науково-дослідних тем та обґрунтовує самостійний характер виконаної дисертаційної роботи.

Оцінка обґрунтованості наукових результатів, їх достовірності та наукової новизни. Наукова новизна дисертаційної роботи Н.Г. Грушки полягає у комплексному дослідженні фізіологічних механізмів розвитку імуноопосередкованих порушень функціонального стану клітин імунної та репродуктивної систем, а також в експериментальному обґрунтуванні шляхів їх фармакологічної корекції. Авторкою отримано низку нових наукових результатів, які суттєво розширюють сучасні уявлення про закономірності розвитку системної імунної відповіді та її вплив на функціональний стан організму ссавців.

Відрадно відзначити, що дисертанткою вперше проведено комплексне порівняльне дослідження відтворених моделей імуноопосередкованого ушкодження, індукованого введенням бичачого сироваткового альбуміну, активатора Т імунітету - конканаваліну А та ліпополісахариду (ЛПС), що дало змогу встановити особливості їх впливу на функціональний стан імунокомпетентних та оваріальних клітин. Показано, що надмірна активація імунної відповіді зазначеними чинниками супроводжується порушенням інтегральної цілісності ДНК, розвитком структурно-функціональних змін у клітинах імунної системи та порушенням процесів мейотичного дозрівання ооцитів.

Важливим науковим результатом роботи є встановлення взаємозв'язку між розвитком імуноопосередкованого ушкодження, оксидативного стресу та порушенням функціонального стану клітин репродуктивної системи. Встановлено, що надмірна активація імунної відповіді супроводжується посиленням ушкодження ДНК як в імунокомпетентних, так і в оваріальних клітинах, розвитком некротичних і апоптотичних процесів, а також порушенням мейотичного дозрівання ооцитів. Отримані результати суттєво доповнюють сучасні уявлення про механізми взаємодії імунної та репродуктивної систем при розвитку системного запального процесу організму ссавців.

Вагомим концептуальним результатом роботи є обґрунтування участі взаємопов'язаних сигнальних ланок ПАРП-1, HMGB1 та NF-κB у

формуванні самопідсилювального механізму імуноопосередкованого ушкодження, що поєднує порушення інтегральної цілісності ДНК, активацію прозапальних сигнальних шляхів, клітинну загибель і подальше підтримання надмірної імунної відповіді.

Безсумнівний науковий і практичний інтерес становлять результати експериментального обґрунтування застосування антиоксидантів, зокрема етилметилгідроксипіридину сукцинату та кверцетину, наночастинок срібла, цитрату германію, а також інгібіторів ПАРП-1 - 4-гідроксиквіназоліну і 3-амінобензаміду як засобів корекції функціонального стану клітин за умов імуноопосередкованих порушень.

Показано, що залежно від експериментальної моделі та механізму дії досліджених сполук їх застосування сприяло зменшенню ушкодження ДНК і проявів клітинної загибелі, покращенню функціонального стану імунокомпетентних та оваріальних клітин, нормалізації мейотичного дозрівання ооцитів, а в окремих серіях досліджень - відновленню експресії генів HAS2, COX2 і GREM1, які характеризують функціональну компетентність клітин кумулюсного оточення ооцитів. Отримані результати переконливо свідчать про перспективність використання антиоксидантних і цитопротекторних засобів для профілактики та корекції імуноопосередкованих порушень репродуктивної системи.

Отримані результати мають важливе фундаментальне значення для розвитку сучасної фізіології та репродуктології, оскільки істотно поглиблюють сучасні розуміння про механізми взаємодії імунної та репродуктивної систем, роль оксидативного стресу у формуванні структурно-функціональних порушень клітин та відкривають нові перспективи застосування антиоксидантів і наноструктурованих сполук для підтримання функціонального стану клітин за умов імуноопосередкованого ушкодження.

Наукові положення дисертаційної роботи є достатньо обґрунтованими, базуються на значному обсязі експериментального матеріалу, отриманого із застосуванням сучасних фізіологічних, біохімічних, молекулярно-біологічних, морфологічних та статистичних методів дослідження. Одержані результати є достовірними, логічно взаємопов'язаними та повною мірою підтверджують сформульовані авторкою висновки. Назагал дисертаційна робота істотно розширює сучасні уявлення про фізіологічні та молекулярні механізми взаємодії імунної та репродуктивної систем при розвитку імуноопосередкованих порушень і складає вагомий внесок у розвиток сучасної фізіології, біохімії, репродуктивної біології та експериментальної медицини.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність та дотримання принципів академічної доброчесності. За своїм змістом дисертаційна робота Грушки Наталії Георгіївни повністю відповідає фаху паспорту спеціальності 03.00.13 - фізіологія людини і тварин, її формулі та основним напрямам наукових досліджень у галузі фізіології та біології. Дисертація є завершеною науковою працею, у якій на високому методичному рівні вирішено важливу наукову проблему, що має фундаментальне значення для розвитку фізіології, біохімії, імунології та репродуктивної біології.

Результати дисертаційної роботи характеризуються внутрішньою логічною послідовністю, достатнім рівнем наукового обґрунтування та узгодженістю між поставленою метою, завданнями, використаними сучасними методами дослідження, отриманими результатами й сформульованими висновками. Представлений матеріал викладено системно, грамотною українською мовою, а наведені експериментальні дані повною мірою підтверджують основні положення та висновки дисертації.

Представлена до захисту дисертаційна робота є результатом самостійних багаторічних досліджень здобувачки, виконаних у межах наукового напрямку відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Особистий внесок авторки у виконання експериментальних досліджень, аналіз і узагальнення одержаних результатів не викликає сумнівів. Використані в дисертаційній роботі наукові положення, ідеї та результати інших авторів мають належні посилання на відповідні джерела.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота має традиційну структуру і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», п'яти розділів власних експериментальних досліджень, розділу аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел та додатків. Роботу викладено на 421 сторінці друкованого тексту, вона містить 74 рисунки і 13 таблиць.

У вступі обґрунтовано актуальність теми дослідження, визначено мету і завдання роботи, наведено наукову новизну, теоретичне та практичне значення одержаних результатів, висвітлено зв'язок роботи з науковими програмами.

У першому розділі узагальнено сучасні літературні дані щодо механізмів розвитку імуноопосередкованих порушень, ролі оксидативного стресу, регульованої клітинної загибелі та сучасних підходів до їх фармакологічної корекції.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» наведено характеристику експериментальних моделей, описано методичні підходи та комплекс

сучасних фізіологічних, біохімічних, імунологічних, молекулярно-біологічних, морфологічних і статистичних методів дослідження. Варто зазначити, що розділ «Матеріали і методи дослідження» викладено дуже детально і якісно, що дозволяє відтворити проведені дисертантом дослідження. Такий виклад розділу, вважаю, заслуговує особливо високої оцінки.

У розділах власних експериментальних досліджень послідовно викладено результати вивчення механізмів розвитку імуноопосередкованих порушень функціонального стану клітин імунної та репродуктивної систем, ролі оксидативного стресу, ушкодження ДНК, регульованої клітинної загибелі та експериментального обґрунтування шляхів їх фармакологічної корекції.

Дисертація завершується розділом аналізу й узагальнення одержаних результатів, висновками, списком використаних джерел та додатками. Хочу відзначити наявність у дисертації грамотно зробленої узагальнювальної схеми, що відображає ключові механізми розвитку імуноопосередкованих порушень та основні напрями протективної дії досліджених фармакологічних сполук і значно покращує розуміння результату дисертаційної роботи.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Дисертаційна робота Н.Г. Грушки має важливе теоретичне значення, оскільки суттєво розширює сучасні уявлення про механізми функціонування імунокомпетентних та оваріальних клітин за умов гіперактивації імунної відповіді. Отримані результати поглиблюють наукові знання щодо ролі оксидативного стресу, порушень інтегральної цілісності ДНК, сигнальних механізмів клітинної відповіді та взаємозв'язку між імунною і репродуктивною системами у розвитку імуноопосередкованих порушень.

Практичне значення одержаних результатів полягає в експериментальному обґрунтуванні ефективності застосування фармакологічних сполук із антиоксидантними, протизапальними та цитопротекторними властивостями для корекції порушень функціонального стану імунокомпетентних та оваріальних клітин за умов надмірної активації імунної відповіді. Отримані результати можуть бути використані як експериментальна основа для розроблення нових підходів до фармакологічної корекції імуноопосередкованих порушень, а також у подальших фундаментальних і прикладних дослідженнях у галузях фізіології, імунології, патофізіології та фармакології.

Ступінь обґрунтованості і вірогідності наукових досліджень та висновків дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Грушки Н.Г. виконана на високому науково-методичному рівні. Обґрунтованість і вірогідність одержаних результатів забезпечуються чітко сформульованими

метою і завданнями дослідження, використанням адекватних експериментальних моделей активації імунної відповіді, достатнім обсягом експериментального матеріалу, застосуванням сучасних фізіологічних, біохімічних, імунологічних, молекулярно-біологічних, морфологічних та статистичних методів дослідження, які відповідають поставленим завданням.

В останньому розділі роботи авторкою наведено узагальнення результатів проведених досліджень, здійснено їх критичний аналіз та зіставлення з даними сучасної наукової літератури. Висновки дисертації є аргументованими, логічно випливають із одержаних експериментальних результатів і повною мірою відповідають меті та завданням дослідження.

Основні положення дисертаційної роботи пройшли належну апробацію на міжнародних та всеукраїнських наукових конференціях і достатньою мірою висвітлені у наукових публікаціях. Результати досліджень опубліковано у 62 наукових працях, серед яких 15 статей у виданнях, що індексуються в міжнародних наукометричних базах Scopus та Web of Science, 12 статей у фахових наукових виданнях України, 5 статей в іноземних наукових виданнях та 30 тез доповідей у матеріалах наукових конференцій. У зазначених публікаціях повною мірою відображено основні наукові результати дисертаційної роботи.

Зміст реферату відповідає основним положенням дисертації, а його оформлення забезпечує повне уявлення про зміст, методологію та результати виконаного дослідження.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці. Отримані результати дисертаційної роботи Грушки Н.Г. можуть бути використані у науково-дослідній роботі установ біологічного та медичного профілю, що займаються вивченням механізмів розвитку імуноопосередкованих порушень, оксидативного стресу, генотоксичних ушкоджень та шляхів їх фармакологічної корекції. Одержані результати доцільно використовувати у навчальному процесі закладів вищої освіти при викладанні нормативних дисциплін «Фізіологія людини і тварин», «Імунологія», «Патофізіологія», «Біохімія», «Фармакологія», а також спеціальних курсів, присвячених молекулярним механізмам розвитку запалення, оксидативного стресу та фармакологічній корекції імуноопосередкованих порушень.

Отримані результати можуть бути використані при підготовці фахівців біологічного, медичного та фармацевтичного профілю, а також слугувати теоретичним підґрунтям для подальших фундаментальних і прикладних досліджень у галузях фізіології, імунології та експериментальної медицини.

При загальній позитивній оцінці дисертаційної роботи до неї можна висловити окремі зауваження та поставити низку запитань.

При ретельному і скрупульозному ознайомленні з матеріалами дисертаційної роботи виникли певні зауваження та запитання.

Щодо зауважень:

1. У роботі використано кілька експериментальних моделей, які відображають різні ланки надмірної активації імунної відповіді. Водночас у дискусії доцільно було б ширше окреслити межі екстраполяції одержаних результатів на стани, що супроводжуються тривалою імунною активацією.
2. Вважаю, що пояснення і обговорення біологічних взаємозв'язків механізмів активації імунної відповіді та причинно-наслідкових впливів при цьому змін про-антиоксидантного гомеостазу в організмі варто поглибити та приділити йому дещо більшої уваги і значення.
3. Преамбульний абзац висновків у авторефераті і дисертації викладено у різній редакції та обсязі. Вони мають бути ідентичними.

Запитання:

1. Чому для моделювання активації імунної відповіді було обрано саме бичачий сироватковий альбумін, конканавалін А та ліпополісахарид? Які принципові відмінності механізмів розвитку імуноопосередкованих порушень у кожній із цих моделей?
2. Чим зумовлений вибір оваріальних клітин як одного з основних об'єктів дослідження за умов експериментальної активації імунної відповіді?
3. Якими критеріями Ви керувалися при виборі досліджених фармакологічних сполук різної спрямованості та як механізми їх дії співвідносяться з установленими ланками імуноопосередкованого ушкодження?
4. Чи є вагомі приклади використання результатів Вашої дисертації на практиці? Якщо так, то які саме?

Наведені запитання мають переважно дискусійний характер, не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи і не знижують її наукової та практичної цінності.

Загальний висновок та оцінка дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Грушки Наталії Георгіївни «Механізми функціонування імунокомпетентних та оваріальних клітин при активації імунної відповіді» є завершеним, самостійно виконаним науковим дослідженням, у якому на високому науково-методичному рівні вирішено

важливу наукову проблему фізіології людини і тварин, що полягає у з'ясуванні механізмів функціонування імунокомпетентних та оваріальних клітин за умов надмірної активації імунної відповіді, розвитку імуноопосередкованих порушень та експериментальному обґрунтуванні шляхів їх фармакологічної корекції.

Одержані результати є науково обґрунтованими, достовірними та мають вагоме теоретичне і практичне значення. Вони істотно розширюють сучасні погляди про взаємозв'язок між імунною та репродуктивною системами, роль оксидативного стресу, генотоксичних ушкоджень і молекулярно-клітинних механізмів розвитку імуноопосередкованих патологічних процесів, а також створюють експериментальне підґрунтя для подальших досліджень у галузях фізіології, імунології, репродуктивної біології та експериментальної фармакології.

За своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, обсягом проведених досліджень та повнотою висвітлення одержаних результатів в опублікованих наукових працях дисертаційна робота Грушки Наталії Георгіївни «Механізми функціонування імунокомпетентних та оваріальних клітин при активації імунної відповіді» повністю відповідає вимогам пунктів 7–9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 року № 1197 (зі змінами), а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин.

Офіційний опонент:

доктор біологічних наук, професор,
член-кореспондент НААН України,
директор Інституту біології тварин
Національної академії аграрних наук України,
Львів, Україна

13 серпня 2026 р.



Юрій САЛИГА