

# **ВІДГУК**

офіційного опонента

доктора медичних наук, декана медичного факультету, професора кафедри  
інфекційних хвороб та клінічної імунології

Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

**Лядової Тетяни Іванівни,**

на дисертаційну роботу

**Макєвої Людмили Валеріївни** на тему:

«Морфофункціональні особливості імунокомпетентних клітин шкіри при  
загоєнні ран шурів в умовах хронічного соціального стресу»,

поданої на здобуття ступеня доктора філософії

за спеціальністю 091 - Біологія

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

Проблема загоєння ран у контексті хронічного стресу є одним із пріоритетних напрямів сучасної біомедичної науки. Скоординований та багатоступінчастий процес репаративної регенерації шкіри залежить від взаємодії клітин імунної системи, нейроендокринних сигналів та молекулярних медіаторів. Порушення будь-якої ланки цього каскаду здатне суттєво змінити перебіг ранового процесу та призвести до його хронізації.

Хронічний соціальний стрес у сучасному суспільстві є поширеним явищем, що набуває особливої актуальності в умовах підвищеного психоемоційного навантаження. Незважаючи на значну кількість публікацій, присвячених як окремо рановому процесу, так і впливу хронічного стресу на організм, конкретні клітинні та молекулярні механізми взаємодії під час загоєння ран шкіри в умовах хронічного соціального стресу залишаються недостатньо дослідженими, саме це й обумовлює наукову доцільність даного дисертаційного дослідження.

Дослідження морфофункціональних змін імунокомпетентних клітин (мастоцитів, макрофагів, лімфоцитів, нейтрофілів, еозинофілів) у прирановій зоні на тлі моделювання хронічного соціального стресу є актуальним з фундаментальної та прикладної точок зору. Результати подібних досліджень можуть відкрити нові терапевтичні мішені для підвищення ефективності лікування ран у пацієнтів з хронічним стресовим навантаженням, що надає темі дисертації беззаперечну наукову та соціальну значущість.

## **2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача**

Дисертаційна робота Макєвої Л.В. вирізняється високим науковим рівнем та належною методологічною обґрунтованістю. Авторкою проведено ретельний критичний аналіз сучасної вітчизняної та закордонної наукової літератури, що дозволило чітко окреслити предмет дослідження, сформулювати мету і конкретні завдання, яким повністю відповідають обрані методи та отримані результати.

Для моделювання хронічного соціального стресу використано науково обґрунтовану методику, верифіковану поведінковими та біохімічними тестами. Комплексний підхід, що поєднує морфометричні, гістологічні та імуногістохімічні методи з широкою панеллю маркерів (CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, Ki-67, CD34, PDGFR $\beta$ , CGRP, Vcl-2, каспаза 3, каспаза 9, SOX2, HIF-1 $\alpha$ , NRF2, LC3B, p62), свідчить про методологічну зрілість та комплексність підходу до вивчення проблеми.

Дисертаційна робота Макєвої 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 проекту МОН України «Розроблення засобу для стимулювання процесів репаративної регенерації при пораненнях та загоєння ран» (2025-2027 рр., № 0125U000690).

Наукові результати дисертаційної роботи відображені у 14 публікаціях, серед яких 4 наукові статті, три з яких індексуються у міжнародній наукометричній базі Scopus (одна – у виданні Q1). Рівень публікаційної активності відповідає вимогам до дисертаційних досліджень на здобуття ступеня доктора філософії та підтверджує визнання результатів науковою спільнотою.

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

Наукова новизна дисертаційної роботи є вагомою та багатоаспектною. Вперше в умовах хронічного соціального стресу встановлено кількісні закономірності змін імунокомпетентних клітин шкіри, що полягають у виявленні аномальної превентивної мобілізації мастоцитів ще до нанесення рани (десятиразове збільшення їх кількості) та стабільний дефіцит макрофагів, лімфоцитів і нейтрофілів протягом усього ранового процесу.

Вперше показано, що в умовах хронічного соціального стресу пригнічення аутофагії (накопичення p62 на тлі змін LC3B) є самостійним механізмом хронізації ранового процесу, що суттєво доповнює наявні уявлення про патогенез порушеної регенерації. Встановлено патогенетичний зв'язок між центральними нейрохімічними змінами (зниження рівня Slc6a4 удвічі) та периферичними порушеннями клітинного і молекулярного рівнів.

Вперше також встановлено кореляційні зв'язки між групами резидентних та системних імунних клітин, зокрема виявлені зворотні кореляції (мастоцити – лімфоцити, мастоцити – макрофаги), що відображають системне пригнічення міграції клітин у зону репарації.

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

Достовірність отриманих результатів і висновків дисертаційної роботи Макеєвої Л.В. не викликає сумнівів. Вона забезпечується репрезентативною вибіркою лабораторних тварин (180 щурів-самців лінії Wistar), коректним моделюванням хронічного соціального стресу із подвійною верифікацією (поведінковий тест «Відкрите поле» та молекулярний маркер Slc6a4), застосуванням широкого арсеналу взаємодоповнюючих сучасних методів та належною статистичною обробкою даних із використанням кореляційного аналізу.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації логічно випливають із результатів власних досліджень і є аргументованими. Обговорення результатів на численних всеукраїнських та міжнародних конференціях, а також публікація у рецензованих наукових виданнях підтверджують науковий рівень та актуальність роботи. Жодних сумнівів у достовірності та обґрунтованості зроблених висновків немає.

#### **5. Теоретичне і практичне значення одержаних результатів дослідження.**

Теоретичне значення роботи полягає у суттєвому поглибленні розуміння нейроімунних механізмів репаративної регенерації шкіри в умовах стресу. Авторкою вперше комплексно охарактеризовано тканинний, клітинний і молекулярний рівні порушень, що дає змогу розглядати хронічний соціальний стрес як системний патогенетичний фактор, здатний блокувати ключові етапи ранового процесу – перехід від запалення до проліферації та ремоделювання. У дослідженні концептуально обґрунтовано взаємозв'язок між системними та локальними патологічними процесами. Доведено, що пригнічення серотонінергічної трансмісії головного мозку виступає тригером нейроендокринного дисбалансу, який на периферії трансформується у

порушення імуноклітинної інфільтрації рани та пригнічення механізмів ендогенної цитопротекції, зумовлюючи тим самим порушення загоєння різаної рани.

Практичне значення визначається тим, що ідентифіковані молекулярні мішені можуть слугувати основою для розробки патогенетично обґрунтованих схем фармакологічної корекції процесів загоєння ран. Матеріали дисертації вже впроваджені в навчальний процес п'яти закладів вищої освіти України, що підтверджує їхню педагогічну цінність.

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

Дисертаційна робота Макєєвої Л.В. є логічно структурованою, тематично цілісною та повністю завершеною науковою працею, викладеною державною мовою на 254 сторінках. Вона складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів, розділу власних досліджень, обговорення, висновків, списку використаних джерел (312 позицій) та додатків. Основний текст проілюстровано 44 рисунками та 7 таблицями.

Вступ містить чітке обґрунтування актуальності теми та всі необхідні кваліфікаційні характеристики. В огляді літератури дисертантка продемонструвала високий рівень володіння матеріалом, що свідчить про глибоке знання предметної галузі та вміння критично аналізувати наукові джерела. Розділ методів демонструє сучасний рівень методологічного забезпечення. Розділ власних досліджень містить значний масив оригінальних експериментальних даних, систематично викладених та детально проаналізованих. В обговоренні авторка вдало інтегрує морфологічні, гістологічні та імуногістохімічні результати в єдину концепцію, а висновки є конкретними, обґрунтованими та відповідають меті та завданням роботи.

## **7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

Результати дисертаційного дослідження рекомендується використовувати при підготовці здобувачів вищої освіти за спеціальностями «Біологія» та «Медицина» в курсах гістології, фізіології, патофізіології та імунології. Отримані дані можуть бути корисними для наукових лабораторій, що розробляють нові фармакологічні засоби для стимуляції загоєння ран, а також при плануванні клінічних досліджень з корекції порушень репаративної регенерації у пацієнтів із хронічним стресом.

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

У дисертаційній роботі виявлено незначні технічні недоліки редакційного характеру, зокрема поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, окремі вживання русизмів. Такі неточності не впливають на змістовне наповнення, достовірність отриманих результатів чи їх наукову новизну.

В якості наукової дискусії пропонується обговорити такі питання:

1. У роботі детально охарактеризовано зміни в кількості та активності мастоцитів в умовах хронічного соціального стресу. Чи можна стверджувати, що превентивна мобілізація мастоцитів до нанесення рани є захисною адаптивною реакцією організму, чи вона є виключно патологічним явищем, яке надалі лише погіршує загоєння?

2. В результаті дослідження авторкою встановлено пригнічення аутофагії (накопичення p62) в умовах хронічного соціального стресу. Як Ви вважаєте, чи є це явище причиною порушеного загоєння, чи воно є вторинним наслідком загального енергетичного дефіциту клітин на тлі хронічного стресу?

3. Чи вивчалась можливість оцінки поляризації макрофагів за фенотипами M1/M2 з метою уточнення, чи виявлені порушення мають переважно кількісний або функціональний характер?

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

Дисертаційна робота Макєєвої Л.В. виконана з дотриманням принципів академічної доброчесності, перевірена автоматизованим сервісом пошуку плагіату. З використанням on-line сервісу StrikePlagiarism.com, коефіцієнт подібності 1 складає 2,14%, а коефіцієнт подібності 2 – 0,4%. Наявні текстові збіги стосуються виключно власних попередніх публікацій авторки, загальноживаної наукової термінології та бібліографічних посилань. За результатами перевірки унікальність роботи визначена на достатньому рівні, робота визнана оригінальною, яка не містить елементів академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікації чи фабрикації даних.

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

Дисертаційна робота Макєєвої Людмили Валеріївни на тему «Морфофункціональні особливості імунокомпетентних клітин шкіри при загоєнні ран щурів в умовах хронічного соціального стресу», представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія», є самостійно виконаним, завершеним науковим дослідженням, у якому отримано нові, науково обґрунтовані результати, що мають суттєве значення для розвитку біологічної та медичної науки.

За актуальністю теми, методологічною обґрунтованістю, науковою новизною отриманих результатів, їх достовірністю та повнотою публікацій, теоретичним і практичним значенням, аргументованістю висновків дисертаційна робота Макєєвої Л.В. 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 Постановами 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». Здобувач Макеєва Людмила Валеріївна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

Офіційний опонент:

д.мед.н., професор, декан медичного факультету,

професор кафедри інфекційних хвороб

та клінічної імунології

Харківського національного університету

імені В. Н. Каразіна

Тетяна ЛЯДОВА