

## **ВИСНОВОК**

### **про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації**

**Макєєвої Людмили Валеріївни**

на тему: «**Морфофункціональні особливості імунокомпетентних клітин шкіри при загоєнні ран щурів в умовах хронічного соціального стресу**», що подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

Тему дисертації затверджено на засіданні вченої ради Запорізького національного університету (протокол № 2 від 20 жовтня 2022 року).

#### **Актуальність теми дисертації.**

Проблема повноцінної репаративної регенерації тканин залишається одним із найбільш актуальних і складних питань сучасної фундаментальної біології та трансляційної медицини. Успішне загоєння ран є багатокomпонентним процесом, що потребує тонкої просторово-часової координації між клітинами імунної системи, фібробластами, ендотеліоцитами та кератиноцитами. Сучасні концепції розглядають шкіру не лише як механічний бар'єр, а як складну інтегровану шкірну імунонейроендокринну систему, де будь-які репаративні процеси жорстко контролюються локальними та системними нейрогуморальними факторами.

В умовах сьогодення патофізіологічний перебіг ранового процесу все частіше ускладнюється впливом хронічного психоемоційного (зокрема, соціального) стресу. Відомо, що пролонгована стрес-реакція призводить до дисрегуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та симпато-адреналової систем, що клінічно проявляється хронізацією ран, пригніченням проліферації та схильністю до інфекційних ускладнень. Проте, незважаючи на загальне

розуміння негативного впливу стресу на організм, конкретні клітинні та молекулярні механізми порушення загоєння безпосередньо у зоні пошкодження залишаються недостатньо з'ясованими.

Дотепер маловивченими є питання фенотипічної пластичності та просторової динаміки локальних імунокомпетентних клітин (макрофагів, мастоцитів, нейтрофілів, еозинофілів) в умовах стрес-індукованої гіпоксії та нейрогенного запалення. Крім того, поза увагою дослідників залишалися глибинні внутрішньоклітинні механізми виживання клітин грануляційної тканини при стресі: стан ендогенної антиоксидантної цитопротекції (NRF2), ангиогенезу (HIF-1 $\alpha$ ), нейротрофічного контролю (CGRP), а також критичний баланс між процесами аутофагічного кліренсу (p62, LC3B) та ініціацією апоптозу (BCL-2, каспази 3, 9).

Відтак, комплексне дослідження морфофункціональних особливостей імунокомпетентних клітин та розшифрування молекулярних каскадів, що призводять до виснаження регенераторного потенціалу шкіри за умов хронічного соціального стресу, є надзвичайно актуальним. Отримані фундаментальні дані необхідні не лише для поглиблення розуміння патогенезу стрес-індукованих порушень репарації, але й для обґрунтування нових перспективних таргетних мішеней (фармакологічної модуляції мастоцитів, стимуляції рецепторів CGRP, відновлення аутофагії) з метою оптимізації загоєння ран у клінічній практиці.

Дисертаційна робота має зв'язок роботи з науковими програмами, планами: НДР ЗДМФУ «Імуноморфологічні особливості внутрішніх органів при дії ендо- та екзогенних чинників на організм» (2018–2022 рр., № держреєстрації: 0118U004250), держбюджетний проєкт ЗНУ МОН України «Розроблення засобу для стимулювання процесів репаративної регенерації при пораненнях та загоєнні ран» (2025-2027 рр., № 0125U000690).

## **Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Автором доповнено молекулярні та клітинні механізми порушення репаративної регенерації шкіри з позицій функціонування єдиної шкірної імунонейроендокринної системи (ШІНЕ) в умовах комплексної експериментальної моделі хронічного соціального стресу.

Вперше встановлено, що пролонгований психоемоційний вплив індукує локальний аутофагічний блок у клітинах на тлі гіпоксії та оксидативного стресу, порушується процес аутофагічного кліренсу (накопичення білка p62 при зниженні LC3B), що призводить до зсуву молекулярного балансу від виживання (зниження експресії антиапоптотичного фактора BCL-2) до запуску каспаза-залежного мітохондріального апоптозу (каскадне зростання ініціаторної каспази-9 та ефекторної каспази-3).

Дисертантом доповнено патогенетичну роль дефіциту локального нейрогенного контролю в хронізації ран за умов хронічного соціального стресу. Показано, що індуковане хронічним соціальним стресом виснаження експресії нейропептиду CGRP (кальцитонін-ген-зв'язаного пептиду) в прирановій зоні призводить до вираженої локальної ішемії та втрати трофічної підтримки, що є критичним фактором пригнічення проліферативної активності клітин (зниження експресії Ki-67 та рецептора тромбоцитарного фактора росту PDGFR $\beta$ ).

Вперше виявлено, що вплив хронічного соціального стресу призводить до виснаження ендогенних транскрипційних програм цитопротекції та адаптації в зоні рани, що реалізується через достовірне зниження експресії фактора антиоксидантної відповіді (NRF2) та фактора, індукованого гіпоксією (HIF-1 $\alpha$ ), перешкоджаючи повноцінному неоангіогенезу та очищенню тканини від активних форм кисню.

Розширено уявлення про просторово-часову динаміку та фенотипічну реактивність локальних імункомпетентних клітин при загоєнні ран. Доведено, що хронічний соціальний стрес викликає масштабну аномальну

екстрацелюлярну дегрануляцію мастоцитів ще на дотравматичному етапі (як реакцію на нейрогенне запалення) з подальшим виснаженням їх регуляторного потенціалу.

Набули подальшого розвитку дані щодо кількісної та топографічної реорганізації фагоцитарної ланки імунітету в рані. Встановлено, що вплив хронічного соціального стресу призводить до звуження загальної амплітуди клітинної відповіді зі статистично значущим дефіцитом міграції нейтрофілів та макрофагів (CD68<sup>+</sup> клітин), кількість яких у точках абсолютного максимуму запальної реакції є у 2,5–3 рази нижчою, порівняно з фізіологічним перебігом репарації.

Доповнено концепцію патогенетичного зв'язку між центральною нервовою системою та периферичними тканинами: обґрунтовано, що індуковане хронічним соціальним стресом виснаження серотонінергічної трансмісії (достовірне зниження білка-транспортера Slc6a4 у головному мозку) корелює з локальним порушенням регенераторних процесів у шкірі, підтверджуючи системний характер нейроімуноендокринної дисрегуляції.

### **Практичне та теоретичне значення одержаних результатів**

Теоретичне значення одержаних результатів полягає у суттєвому поглибленні фундаментальних уявлень про механізми функціонування єдиної шкірної імунонейроендокринної системи та її дезінтеграції під впливом пролонгованих психоемоційних навантажень.

Результати дослідження розширюють теоретичну базу біологічних та медичних наук щодо молекулярних і клітинних механізмів хронізації ранового процесу. Доведено, що вплив хронічного соціального стресу призводить до дотравматичного виснаження регуляторного потенціалу шкіри через гіперактивність мастоцитів та нейрогенне запалення. Фундаментальне значення мають отримані дані про формування «аутофагічного блоку» (накопичення p62) у клітинах грануляційної тканини, що на тлі пригнічення ендогенної

антиоксидантної (NRF2) та антигіпоксичної (HIF-1 $\alpha$ ) цитопротекції є ключовим тригером зсуву молекулярного балансу в бік каспазо-залежного мітохондріального апоптозу.

Теоретично обґрунтовано концепцію, згідно з якою критичним фактором гальмування репаративної регенерації при хронічному соціальному стресі є втрата локального нейротрофічного контролю (виснаження експресії CGRP), що патогенетично пов'язує виснаження центральної нервової системи з периферичною ішемією та пригніченням проліферації в зоні рани.

Практичне значення одержаних результатів полягає у визначенні нових перспективних таргетних мішеней для фармакологічної модуляції та оптимізації ранового процесу в умовах трансляційної медицини. Виявлені патогенетичні ланки (дефіцит CGRP, гіпердегрануляція мастоцитів, пригнічення NRF2-залежних шляхів та порушення аутофагії) створюють наукове підґрунтя для розробки та доклінічного тестування інноваційних топічних і системних препаратів: стабілізаторів мембран тучних клітин, агоністів CGRP, модуляторів аутофагії та індукторів ендогенної цитопротекції.

Результати дослідження впроваджено в освітній процес і наукову діяльність: кафедри гістології, цитології та ембріології, кафедри патологічної анатомії і судової медицини, кафедри патологічної фізіології, кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Дніпровського державного медичного університету; кафедри фармакогнозії Івано-Франківського національного медичного університету.

## **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Основні положення дисертації, висновки, практичні рекомендації є обґрунтованими і достовірними, базуються на достатньому за обсягом (експериментальному) матеріалі та статистично оброблені.

Всі дослідження узгоджені з Комісією з питань біоетики біологічного факультету Запорізького національного університету – витяг з протоколу за № 2 від 27 листопада 2025р., не містять даних, які суперечать сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм при роботі з експериментальними тваринами. Достовірність первинних матеріалів дисертації на здобуття ступеня доктора філософії перевірена комісією у складі: голови д.б.н., професора Ляха В.М. та членів комісії: д.фарм.н., професора Омельянчик Л.О., к.б.н., доцента Копійки В.В. Зауважень не виявлено.

Всі документи оформлені відповідно до існуючих вимог, результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері. Первинна документація за обсягом і характером досліджень повністю відповідає даним, представленим у дисертаційній роботі. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі.

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 %.

### **Повнота викладення матеріалів в опублікованих працях.**

1. Makeyeva L, Belenichev I, Aliyeva O, Frolov O, Petakh P, Kamyshnyi O. Impact of chronic social stress on molecular markers of skin regeneration during experimental excisional wounding. *Front Immunol.* 2025;16:1656214. DOI:

10.3389/fimmu.2025.1656214. (Дисертанткою проведено аналіз літератури, експериментальні дослідження).

2. Maquyeva LV, Frolov OK, Aliyeva OG. Morphometric changes in rat periwound skin during healing of excisional wounds after exposure to chronic social stress. *Innov Biosyst Bioeng.* 2025;9(1):13–25. DOI: 10.20535/ibb.2025.9.1.310092. (Дисертанткою проведено аналіз літератури, експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовку тексту статті до друку).

3. Maquyeva L, Frolov O, Aliyeva O. Functional changes in skin mast cells during surgical wound healing in rats after the influence of chronic social stress. *Fitoterapiia Chasopys.* 2024;2:36–46. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-2-36. (Дисертанткою проведено аналіз літератури, експериментальні дослідження, та підготовку тексту статті до друку).

4. Maquyeva LV, Aliyeva OG, Frolov OK. Quantitative characteristics of mast cells in the course of wound healing in rats with chronic social stress. *Acta Biol Ukrainica.* 2021;(1):34–41. (Дисертанткою проведено аналіз літератури, експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовку тексту статті до друку).

#### **Апробація результатів дисертації.**

1. Maquyeva LV, Frolov OK, Aliyeva OG. Morphological changes in rat dermis after exposure to chronic social stress. In: Теорія та практика сучасної морфології: матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2024 Лист. 6–8; Дніпро: ДДМУ; 2024. 181 с.

2. Maquyeva L. Neuroimmune skin remodeling in response to chronic social stress in rats. In: Актуальні проблеми розвитку сучасної науки: виклики та перспективи: збірник тез Міжнародної науково-практичної конференції; 2025; Запоріжжя: ЗНУ; 2025. 604 с.

3. Maquyeva L, Frolov O. The impact of chronic social stress on the morphogenetic function of mast cells during skin wound healing in rats. In:

Microbiology and Immunology – the Development Outlook in the 21st Century: Abstracts of the V International Scientific Conference; 2025 Квітень 29–30; Kyiv; 2025. 97 p.

4. Maquyeva L. Chronic social stress drives neuroimmune alterations in rat skin via CGRP and mast cell dynamics. In: Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2025: збірник тез 85 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю; 2025 Травень 15–16; Запоріжжя: ЗДМФУ; 2025. 358 с.

5. Maquyeva LV, Frolov OK, Aliyeva OG. Changes in the connective tissue component of the rat periwound skin area during healing. In: Сучасні проблеми біології, екології та хімії: матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції; 2024; Запоріжжя. Запоріжжя: СоруArt; 2024. 318 с.

6. Maquyeva L. Changes in the connective tissue component of the rat periwound skin area during healing after the influence of social chronic stress. In: Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024: збірник тез 84 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю; 2024 Травень 23–24; Запоріжжя. Запоріжжя: ЗДМФУ; 2024. 216 с.

7. Maquyeva LV. Amount of mast cells as a prognostic marker of wound healing outcome. In: Молода наука-2023: збірник наукових праць студентів, аспірантів, докторантів і молодих вчених; 2023; Запоріжжя: ЗНУ; 2023. Т. 3. 399 с.

8. Maquyeva L, Frolov O, Aliyeva O. The role of mast cells in the healing of skin wounds in rats after the influence of chronic social stress. In: Microbiology and Immunology – the Development Outlook in the 21st Century: Abstracts of the IV International Scientific Conference; 2022 Вер. 22–23; Kyiv; 2022. p. 14.

9. Maquyeva LV. Shifts in morphofunctional characteristics of mast cells in the skin of rats during wound healing after the influence of chronic social stress. In:

Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2022: збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів; 2022 Травень 17; Запоріжжя: ЗДМУ; 2022. с. 77.

10. Makeyeva LV, Frolov OK, Aliyeva OG, Gromokovska TS. Morphological changes in the skin epithelium of rats during inflammatory stage of wound healing under the influence of chronic social stress. In: Теорія та практика сучасної морфології: матеріали П'ятої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2021 Жов. 20–22; Дніпро: ДДМУ; 2021. 181 с.

**Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертації на здобуття ступеня доктора філософії.**

Дисертаційна робота Макеєвої Людмили Валеріївни на тему «Морфофункціональні особливості імунокомпетентних клітин шкіри при загоєнні ран щурів в умовах хронічного соціального стресу», наукові керівники: доктор медичних наук, професор, провідний фахівець лабораторії клітинної та організменної біотехнології науково-дослідної частини Запорізького національного університету Фролов Олександр Кирилович, кандидат біологічних наук, доцент, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Алієва Олена Геннадіївна, є самостійним, завершеним науковим дослідженням, у якому на високому методичному рівні вирішено важливе наукове завдання у галузі біології — розкрито клітинні та молекулярні механізми порушення репаративної регенерації шкіри за умов пролонгованого психоемоційного впливу.

Мета і завдання дослідження логічно обґрунтовані та повністю виконані. Застосований комплекс сучасних гістологічних, імуногістохімічних, біохімічних та поведінкових методів дослідження є адекватним поставленим завданням, а обсяг отриманого експериментального матеріалу та коректне

використання методів статистичного аналізу забезпечують високу достовірність і надійність сформульованих наукових положень та висновків.

За формою і структурою дисертація відповідає основним вимогам, що пред'являються до дисертації на здобуття ступеня доктора філософії.

## **ВИСНОВОК**

Розглянувши дисертацію Макєєвої Людмили Валеріївни на тему: «Морфофункціональні особливості імунокомпетентних клітин шкіри при загоєнні ран щурів в умовах хронічного соціального стресу» та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, визначивши особистий внесок у всіх зарахованих за темою дисертації наукових публікаціях, опублікованих із співавторами, а також за результатами попередньої експертизи міжкафедрального фахового семінару вважаємо, що:

1. Дисертація Макєєвої Людмили Валеріївни на тему: «Морфофункціональні особливості імунокомпетентних клітин шкіри при загоєнні ран щурів в умовах хронічного соціального стресу» актуальна для сучасної біології, є самостійно виконаною закінченою науковою працею, яка проведена із застосуванням сучасних методів експериментального дослідження, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленій меті та задачам. Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю відображені у наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації, в роботі відсутні порушення академічної доброчесності. Біоетична експертиза проведених досліджень підтверджена висновком комісії з біоетики біологічного факультету Запорізького національного університету (Протокол №2 від 27.11.2025р.). Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам, передбаченим пп. 6, 7, 8 та 9 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), а також вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим МОН України від 12.01.2017р. №40.

2. Дисертацію Макєвої Людмили Валеріївни на тему: «Морфофункціональні особливості імунокомпетентних клітин шкіри при загоєнні ран щурів в умовах хронічного соціального стресу» рекомендовано до захисту на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 Біологія в разовій спеціалізованій вченій раді (протокол № 2 міжкафедрального фахового семінару від 18.03.2025р).

Головуючий міжкафедральному  
фаховому семінарі:

Декан біологічного факультету ЗНУ,  
доктор фармацевтичних  
наук, професор

  
підпис

Л.О. Омелянчик

Член експертної групи:

Зав. каф. фізіології, імунології  
і біохімії з курсом цивільного  
захисту та медицини ЗНУ,  
доктор біологічних наук, професор

  
підпис

О.Г. Куш

Член експертної групи:

доцент кафедри фізіології, імунології  
і біохімії з курсом цивільного  
захисту та медицини ЗНУ,  
кандидат біологічних наук, доцент

  
підпис

Н.В. Григорова

« 18 » березня 2026р.