

## **ВІДГУК**

офіційного опонента

доктора біологічних наук, директора Державної Установи

«Інститут фармакології та токсикології

Національної академії медичних наук України»

**Ядловського Олега Євгеновича,**

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 наукового ступеня доктора філософії

за спеціальністю 091 – Біологія

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

З позицій сучасної фармакології та біомедицини питання регуляції репаративних процесів у шкірі залишається одним із найважливіших у трансляційних дослідженнях. Загоєння рани є багатофазним процесом, що охоплює гемостаз, запалення, проліферацію та ремоделювання тканин; кожна з цих фаз жорстко контролюється імунними медіаторами, нейрохімічними сигналами та ендогенними захисними механізмами клітини. Будь-яке системне втручання, здатне дестабілізувати цю регуляторну мережу, неминуче позначається на кінцевому результаті загоєння.

Хронічний соціальний стрес є саме таким системним дестабілізуючим фактором. Незважаючи на те, що взаємозв'язок між психоемоційним стресом та зниженням імунної реактивності описаний у численних роботах, конкретні клітинні та молекулярні ланки, через які стрес-індуковані порушення

реалізуються у сповільненому загоєнні шкіри, досі вивчені недостатньо. Саме цю прогалину в знаннях і заповнює рецензована дисертаційна робота.

Особливої актуальності дослідження набуває з урахуванням реалій сьогодення: значна частина населення України перебуває в умовах хронічного психоемоційного стресу, а поранення та хронічні рани є одним із провідних медичних викликів. Отже, вибір теми є не лише науково виправданим, а й суспільно необхідним.

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

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

Ознайомлення з текстом дисертації дозволяє констатувати її відповідність сучасному рівню наукових досліджень у галузі клітинної біології та імунофізіології. Авторка демонструє впевнене орієнтування у чималому масиві міжнародних публікацій, вправно визначає суперечливі й невирішені аспекти проблеми та переконливо обґрунтовує власний дослідницький підхід.

Методологічна частина роботи заслуговує на окрему позитивну оцінку. Поєднання класичних гістологічних методів з розширеною імуногістохімічною панеллю, що включає маркери клітинної проліферації (Ki-67), апоптозу (Bcl-2, каспаза-3, каспаза-9), аутофагії (LC3B, p62), антиоксидантного захисту (NRF2), адаптації до гіпоксії (HIF-1 $\alpha$ ) та регенерації

(PDGFR $\beta$ , CGRP, CD34), є методично виправданим і дозволяє отримати системне уявлення про порушені механізми.

Публікаційна активність здобувачки є достатньою: 14 наукових праць, з-поміж яких 4 статті (три — у виданнях, індексованих Scopus, у тому числі одна — у журналі I квартилі) та 10 тез конференцій. Якість видань, обраних для публікацій, свідчить про конкурентоспроможність отриманих результатів на міжнародному рівні.

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

Наукова новизна роботи є достатньою та підкріпленою оригінальними експериментальними даними. Принципово новим є доведення того, що хронічний соціальний стрес формує патологічний клітинний фон у шкірі ще до нанесення рани: десятикратне зростання кількості мастоцитів та збільшення щільності еозинофілів свідчать про наявність попереднього нейрогенного запалення, яке принципово змінює відправну точку ранового процесу.

Вагомим внеском у розуміння патогенезу є встановлення блокади аутофагії на її завершальній стадії (накопичення p62 на тлі змін експресії LC3B). Цей результат, отриманий вперше для моделі стрес-асоційованого порушення загоєння, розкриває нову мішень для фармакологічного втручання — активатори аутофагічного флюксу. Не менш важливим є кількісне підтвердження зв'язку між центральними нейрохімічними порушеннями (дворазове зниження Slc6a4) та периферичним дефіцитом макрофагів, лімфоцитів і нейтрофілів у прирановій зоні.

Кореляційний аналіз виявив чіткий дихотомічний розподіл клітин на дві функціональні групи — резидентні тканинні (мастоцити, еозинофіли) та системні імунні (макрофаги, лімфоцити, нейтрофіли) — з виразними антагоністичними відносинами між ними в умовах стресу, що є самостійним

науковим результатом. Усі ключові дані знайшли відображення у фахових виданнях.

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

Наукова обґрунтованість результатів та висновків дисертації не викликає зауважень. Репрезентативна вибірка (180 щурів-самців лінії Wistar), двоетапна верифікація моделі стресу — поведінковий тест «Відкрите поле» у поєднанні з імуноферментним визначенням Slc6a4 — та застосування стандартизованих протоколів імуногістохімії забезпечують відтворюваність і достовірність отриманих даних.

Статистична обробка результатів виконана коректно, із залученням як параметричних, так і непараметричних критеріїв, а кореляційний аналіз дозволив виявити міжклітинні взаємозалежності, що надають результатам системного характеру. Сформульовані наукові положення й висновки органічно впливають з масиву власних експериментальних даних і не суперечать сучасним уявленням у галузі. Практичні рекомендації є реалістичними та патогенетично обґрунтованими.

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

З теоретичної точки зору, дисертація суттєво розширює концепцію нейроімунної регуляції ранового процесу. Авторка переконливо показує, що хронічний соціальний стрес є системним патогенетичним актором, що перебудовує імунне мікросередовище шкіри до пошкодження та продовжує деструктивно впливати на всіх фазах загоєння. Зокрема, вперше в цьому контексті описано роль пригніченої аутофагії та виснаження транскрипційних факторів NRF2 і HIF-1 $\alpha$  як самостійних патогенетичних механізмів.

Практична цінність результатів є очевидною для фармакологів-дослідників. Молекулярні мішені, ідентифіковані в роботі, — зокрема, система

NRF2/антиоксидантний захист, шлях Bcl-2/каспаза-3 та аутофагічний флюкс — є відомими точками прикладання низки вже існуючих або перспективних фармакологічних агентів. Отже, результати дисертації безпосередньо формують наукове підґрунтя для доклінічного тестування засобів, спрямованих на покращення загоєння ран в умовах хронічного стресу. Впровадження матеріалів роботи в навчальний процес медичних і біологічних кафедр п'яти закладів вищої освіти свідчить про їхню дидактичну цінність.

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

Дисертація Макєєвої Л.В. являє собою логічно вибудований та змістовно насичений науковий твір обсягом 254 сторінки основного і допоміжного тексту. Структура роботи включає вступ, огляд наукової літератури, розділ матеріалів і методів, розділ власних результатів, обговорення, висновки, список використаних джерел (312 найменувань, переважна більшість — іноземними мовами) та додатки. Ілюстративний матеріал представлений 44 рисунками та 7 таблицями, що забезпечує наочність і зручність сприйняття результатів.

Вступна частина містить грамотне обґрунтування наукової проблеми та коректно сформульовані мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження. Огляд літератури свідчить про широку обізнаність авторки у профільних міжнародних джерелах. Методична частина дозволяє судити про достатній рівень відтворюваності. Розділ результатів містить повний та послідовний виклад оригінальних даних, а розділ обговорення демонструє здатність авторки до наукового синтезу та критичного осмислення власних знахідок у широкому науковому контексті. Висновки є лаконічними, конкретними і повністю узгоджуються із завданнями дослідження.

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

Вважаю за доцільне рекомендувати результати дисертаційного дослідження до використання у таких напрямках: по-перше, як науково-методологічну основу для доклінічних фармакологічних досліджень ранозагоювальних засобів, зокрема для обґрунтування схем тестування препаратів, що діють на мішені NRF2, аутофагічний шлях та апоптоз; по-друге, у практиці науково-дослідних установ, що займаються вивченням механізмів патологій шкіри, пов'язаних із хронічним стресом; по-третє, при розробці навчально-методичного забезпечення для підготовки фахівців з біології, медицини та фармації у розділах, присвячених імунофізіології та регенеративній медицині.

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

Загальна оцінка дисертації є позитивною. Зауваження, висловлені нижче, носять дискусійний характер і жодним чином не ставлять під сумнів достовірність та цінність отриманих результатів.

1. У роботі трапляються поодинокі граматичні та орфографічні неточності, які не впливають на загальне сприйняття матеріалу.

2. Розділ «Матеріали та методи дослідження» доцільно доповнити окремими літературними посиланнями для більш повного обґрунтування використаних методичних підходів.

3. У тексті зустрічаються окремі стилістично не зовсім вдалі формулювання.

Зазначені зауваження є рекомендаційними і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Питання до здобувача:

1. Наскільки верифікованою та валідованою є використана у дослідженні модель соціального стресу з позицій сучасних експериментальних підходів?

2. Враховуючи, що модель «відкритого поля» традиційно використовується переважно для оцінки тривожності та седативних ефектів, наскільки коректним є її застосування саме для оцінки стресового стану у тварин?

3. Наскільки результати опосередкованого визначення серотоніну корелюють із фактичним рівнем даного нейромедіатора в організмі?

4. Які перспективи терапевтичної корекції процесів загоєння ран в умовах соціального стресу можна очікувати на основі отриманих результатів?

5. У чому полягають основні патофізіологічні відмінності між різними видами емоційного стресу, зокрема соціальним, інформаційним та іншими його формами?

**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 текстові перетини з власними попередніми публікаціями авторки є прийнятними у межах норми і стосуються опису методичних підходів та загальноприйнятих формулювань. Дисертаційна робота Макєєвої Л.В. відповідає вимогам академічної доброчесності.

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

Дисертаційна робота Макєєвої Людмили Валеріївни «Морфофункціональні особливості імунокомпетентних клітин шкіри при загоєнні ран щурів в умовах хронічного соціального стресу», представлена на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 091 «Біологія», є самостійно виконаною, внутрішньо несуперечливою та завершеною науковою роботою. У ній отримано нові, оригінальні та достовірні результати, що мають як фундаментальне, так і прикладне — зокрема фармакологічне — значення.

Дисертація 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 із наступними змінами (Постанови КМ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507), а також оформлена згідно з наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

Здобувач Макєєва Людмила Валеріївна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія», за спеціальністю 091 «Біологія».

**Офіційний опонент:**

д.б.н., директор ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»



Олег ЯДЛОВСЬКИЙ

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ	
Підпис	<u>Ядловського О.Б.</u>
Засвідчую	
Учений секретар	<u>Горбенко М.В.</u>
" <u>26</u> " <u>травня</u> 20 <u>26</u> р.	