

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора біологічних наук, професора, завідувача кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету **БІЛАША Сергія Михайловича** на дисертаційну роботу **ХАНЕНКА ОЛЕКСАНДРА БОГДАНОВИЧА** на тему: **«МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СЕЛЕЗІНКИ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ»** подану в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 20.601.128 Івано-Франківського національного медичного університету згідно наказу ректора № 652-д від 27.05.2026 на підставі рішення Вченої ради Івано-Франківського національного медичного університету №8 від 26.05.2026 на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

1. Обґрунтування вибору теми дослідження.

Цукровий діабет є одним із найбільш поширених неінфекційних захворювань сьогодення. На даний час цією недугою хворіють понад 537 мільйонів людей у світі, а до 2045 року очікується стрімке зростання кількості хворих до 783 мільйонів. Це захворювання розвивається внаслідок абсолютної або відносної недостатності інсуліну, що призводить до хронічної гіперглікемії та спричиняє численні ускладнення, зокрема мікро- і макроангіопатії.

На тлі розвитку захворювання підвищений рівень глюкози у крові значно впливає на імунну систему, знижуючи здатність організму протистояти інфекційним захворюванням. Це пояснюється пошкодженням органів імунної системи, серед яких важливе місце посідає селезінка. Тривала гіперглікемія призводить до порушення імунного гомеостазу через оксидативний стрес і розвиток хронічного запалення низької інтенсивності. Такі метаболічні процеси зумовлюють значні гістологічні зміни в селезінці: фіброз, порушення структури білої та червоної пульпи, дисрегуляцію популяцій Т- і В-клітин, а також зміну балансу між прозапальними та протизапальними макрофагами.

Для подолання цих ускладнень та боротьби з хронічним запаленням високу доцільність має комплексний підхід до корекції захворювання. Зокрема, використання інгібітора НЗКТГ-2 дапагліфлозину має значні переваги, оскільки його дія виходить далеко за межі простого зниження рівня глюкози в крові. Цей препарат володіє потужними протизапальними та антиоксидантними властивостями, які є ключовими для зменшення ускладнень при діабеті.

Зважаючи на те, що у наявних літературних джерелах відсутня комплексна функціонально-морфологічна оцінка селезінки при цукровому діабеті та при його корекції (із використанням біохімічних, гістологічних, морфометричних та імуногістохімічних методів), проведення такого дослідження є вкрай актуальним завданням. Вивчення цих закономірностей сприятиме вдосконаленню клінічних підходів до профілактики та зменшення ушкоджень селезінки у пацієнтів, що

визначає високу наукову та практичну актуальність обраної здобувачем теми дисертації.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційне дослідження виконано відповідно до плану наукових робіт Івано-Франківського національного медичного університету і є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри анатомії людини на тему: «Вікові особливості патоморфогенезу деяких органів нейроендокринної, серцево-судинної, травної та дихальної систем при цукровому діабеті» (№ державної реєстрації 0116U003598).

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

Наукові положення, представлені у дисертаційній роботі, ґрунтуються на системному аналізі отриманих результатів і характеризуються послідовністю виконання, комплексним підходом та адекватними методами статистичного аналізу отриманих результатів. Дослідження виконане на достатньому за обсягом матеріалі. Чітко визначені критерії включення та розподіл на групи порівняння, що забезпечує коректність інтерпретації встановлених відмінностей.

Достовірність результатів підтверджується застосуванням комплексу сучасних морфологічних, морфометричних та імуногістохімічних методів, поєднання яких дозволило отримати цілісне уявлення про досліджувані процеси. Узгодженість даних, отриманих різними методами, свідчить про їхню надійність та відсутність суперечностей.

Досліджуваний матеріал є достатньо репрезентативним, що дало можливість провести коректне порівняння між групами і отримати статистично достовірні результати. Даний підхід дозволив встановити закономірності та динаміку морфофункціональних змін білої пульпи селезінки при стрептозотоциновому цукровому діабеті та за умов його фармакологічної корекції.

Сформульовані висновки є обґрунтованими, впливають безпосередньо з результатів дослідження та адекватно відображають досягнення поставленої мети і вирішення завдань. Практичні рекомендації логічно пов'язані з отриманими результатами, мають прикладний характер і можуть бути використані у фаховій діяльності.

Загалом дисертаційна робота характеризується достатнім рівнем доказовості, а отримані результати є переконливими та заслуговують на довіру.

4. Наукова новизна отриманих результатів.

Представлене дослідження істотно доповнює фундаментальні знання про структурну організацію та морфометричну характеристику білої пульпи

селезінки інтактних щурів, а також за умов експериментального стрептозотоцин-індукованого цукрового діабету та його фармакологічної корекції. Вперше за допомогою комплексного підходу, що об'єднує гістологічний, морфометричний, імуногістохімічний, біохімічний та статистичний аналізи, виявлено закономірності динаміки морфофункціональних змін білої пульпи селезінки. На основі отриманих даних автором вперше виділено три послідовні фази ремоделювання лімфоїдної тканини органа: ранню адаптацію та дезорганізацію (до 14-ї доби), активну структурну реорганізацію зон білої пульпи (28–42 доба), а також тотальну лімфоїдну дистрофію з частковою втратою компартментальності (на 56-ту добу). Доведено, що прогресуюче порушення структурної організації проявляється не лише зменшенням діаметра лімфоїдних вузликів і їх гермінативних центрів, але й звуженням просвіту центральних артерій.

Суттєвим науковим здобутком роботи є застосування кластерного аналізу із розподілом клітин на популяції C0, C1 та C2 для мікроморфометричної оцінки лімфоцитів селезінки за умов гіперглікемії. Автором встановлено нові дані щодо площі профілю клітин і ядра, а також ядерно-цитоплазматичного співвідношення білої пульпи. Доведено, що цукровий діабет викликає не лише кількісні зміни лімфоцитів, але й призводить до значних мікроморфометричних змін у клітинах. Встановлено, що найбільш вразливими до метаболічного стресу є середні та великі лімфоцити кластерів C1 і C2, у яких достовірно порушуються морфометричні параметри.

У роботі значно розширено та доповнено уявлення про імунофенотипний дисбаланс у селезінці при цій патології. Новими є отримані дані про експресію маркерів CD3+, CD20+, CD68+, CD138+ у різні терміни перебігу захворювання. Вперше показано, що структурна дезорганізація асоціюється з двофазною зміною співвідношення CD3+ та CD20+ лімфоцитів, а також супроводжується значною інфільтрацією червоної та білої пульпи CD68+ макрофагами та утворенням скупчень CD138+ плазмоцитів. При цьому вперше доведено, що корекція інсуліном забезпечує лише часткову протекцію і не здатна повністю зупинити атрофічні процеси та відновити структуру лімфоцитів. Натомість новим є науково обґрунтований факт, що саме комбінована корекція інсуліном та дапагліфлозином ефективно запобігає ремоделюванню судин і забезпечує повноцінне відновлення мікроморфометричних параметрів лімфоцитів та збалансованої експресії імунних маркерів.

5. Практичне і теоретичне значення результатів дослідження.

Результати одержані здобувачем істотно доповнюють і розширюють існуючі уявлення щодо гістологічних, морфометричних та імуногістохімічних особливостей будови селезінки інтактних тварин, а також її глибоких морфофункціональних змін у різні терміни перебігу стрептозотоцинового

цукрового діабету та за умов його моно- і комбінованої корекції. Ці дані розкривають тонкі клітинні та тканинні механізми розвитку діабетичної імунопатії, розширюючи знання про патогенетичні основи розвитку імунodefіциту на тлі хронічної гіперглікемії. Виявлені закономірності морфофункціональних трансформацій становлять вагому фундаментальну теоретичну та патоморфологічну основу для вдосконалення наявних підходів до ранньої діагностики, профілактики та таргетного лікування вторинних імунodefіцитних станів.

Важливе практичне та методологічне значення має запропонований у роботі алгоритм мікроморфометричної оцінки лімфоцитів із застосуванням кластерного аналізу. Він слугує новим високочутливим інструментом, який дозволяє об'єктивно фіксувати ранні ознаки клітинної атрофії та точно оцінювати ефективність застосованих фармакологічних втручань на субклітинному рівні.

Крім того, одержані достовірні кількісні дані, встановлені послідовні фази ремоделювання лімфоїдної тканини та багатий ілюстративний імуногістохімічний матеріал становлять значну освітню цінність. Вони доцільні для впровадження у навчальний процес закладів вищої медичної та біологічної освіти при викладанні курсів гістології, цитології та ембріології, патологічної анатомії, імунології, ендокринології та патологічної фізіології, а також можуть бути успішно використані при написанні сучасних підручників, навчальних посібників і методичних рекомендацій для студентів та лікарів.

6. Впровадження результатів дослідження.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені в освітній процес 10 кафедр морфологічного і клінічного спрямування: нормальної анатомії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; анатомії людини Тернопільського національного медичного університету ім. Горбачевського; оперативної хірургії та топографічної анатомії Тернопільського національного медичного університету; оперативної хірургії та топографічної анатомії Буковинського державного медичного університету; анатомії Полтавського державного медичного університету; патологічної анатомії та судової медицини Полтавського державного медичного університету; гістології та ембріології, патологічної анатомії; дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

7. Повнота викладу результатів дисертації в опублікованих наукових працях.

За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, зокрема, 4 – у фахових наукових виданнях України, 1 оглядова у виданні, включеному до наукометричної бази Scopus; 3 тез у матеріалах науково-практичних конференцій.

8. Обсяг та структура роботи, оцінка змісту дисертації та її завершеність.

Дисертаційна робота Ханенка Олександра Богдановича побудована та оформлена згідно з чинними рекомендаціями, відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р., у ній наявні усі необхідні структурні елементи. Дисертація викладена на 122 сторінках комп'ютерного тексту, і складається із: вступу, огляду літератури, об'єкту і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (198 найменувань) та додатків. Дисертація ілюстрована 81 рисунком та містить 12 таблиць.

У вступі до дисертації автором висвітлена актуальність обраної теми, чітко окреслено зв'язок роботи з науковими програмами та темами установи, вірно сформульовані мета і завдання дослідження, а також шляхи їх реалізації. Детально описані об'єкт та предмет дослідження, аргументовано наукову новизну та розкрито практичне значення отриманих результатів. Також у вступі відображено особистий внесок здобувача, дані щодо апробації матеріалів дисертації, кількість публікацій та загальну структуру роботи.

Перший розділ («Огляд літератури») роботи являє собою вичерпний аналіз літератури, що складається з чотирьох підрозділів. У ньому послідовно розкрито сучасні уявлення про структурно-функціональну організацію селезінки у ссавців як найбільшого периферичного органу імуногенезу. Наступні підрозділи містять узагальнення літературних даних щодо патоморфологічних змін імунної системи та білої пульпи селезінки в умовах гіперглікемії та оксидативного стресу при цукровому діабеті. Окрему увагу приділено аналізу впливу корекції інсуліном та перспектив застосування комбінованої корекції з додаванням інгібіторів НЗКТГ-2, зокрема дапагліфлозину. Проведений аналіз переконливо свідчить про високу обізнаність здобувача з вітчизняними та зарубіжними науковими джерелами, а також дозволяє логічно описувати і підсумовувати ті невідомі аспекти проблеми, що є в основі завдань дисертаційного дослідження.

Другий розділ («Об'єкт і методи дослідження») присвячений детальному опису об'єкта, матеріалів та методів дослідження, і структурно поділений на дев'ять підрозділів. Автором наведено загальну характеристику експерименту та чітко описано методику моделювання стрептозототин-індукованого діабету і

методів його корекції. Розділ містить вичерпний опис застосованих високоінформативних методів: гістологічного, морфометричного, імуногістохімічного (з використанням маркерів CD3+, CD20+, CD68+, CD138+) біохімічного та статистичного. Заслугує на увагу метод кластерного аналізу морфометричних параметрів лімфоцитів (площі профілю лімфоцитів та їх ядер, ЯЦС) з використанням сучасного програмного забезпечення (Python, ImageJ). Комплекс обраних методів є цілком адекватним, достатньо інформативним і дозволяє на високому рівні вирішити всі поставлені в роботі завдання.

Розділи з третього по шостий містять детальний виклад результатів власних досліджень здобувача. **Третій розділ** («Мікро- та імуногістохімічна будова селезінки у статевозрілих інтактних щурів-самців») складається з двох підрозділів, де наведено гістологічну, морфометричну та імуногістохімічну характеристику структурних компонентів білої пульпи (періартеріальних лімфоїдних піхв, лімфоїдних вузликів, мантийної та маргінальної зон) селезінки інтактних тварин, а також визначено референтні значення для подальшого кластерного аналізу лімфоцитів.

Четвертий розділ («Морфологічний стан селезінки при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті»), що включає два підрозділи, розкриває динаміку морфофункціональних змін селезінки через 14, 28, 42 та 56 діб перебігу некорегованого експериментального діабету. Автором доведено наявність трьох послідовних фаз перебудови лімфоїдної тканини органа: від ранньої адаптації до тотальної лімфоїдної дистрофії, що супроводжується вираженим імунофенотипним дисбалансом.

У п'ятому розділі («Структура селезінки при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті в умовах корекції інсуліном»), також поділеному на два підрозділи, логічно викладено результати оцінки ефективності корекції інсуліном. Здобувачем встановлено ефект часткової протекції, за якої інсулін сприяє кращому збереженню Т-залежних зон (періартеріальні піхви), але не здатний повністю зупинити атрофічні процеси у В-залежних зонах та відновити мікроморфометричні параметри лімфоцитів до рівня контролю.

Шостий розділ («Морфологія селезінки при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті в умовах корекції інсуліном та дапагліфлозином») присвячений аналізу ефективності комбінованої корекції. У двох підрозділах автор переконливо доводить, що поєднане застосування інсуліну та дапагліфлозину чинить виражений синергічний ефект. Цей підхід забезпечує ефективну ангіо- та імунопротекцію, запобігає ремоделюванню судин та сприяє повноцінному відновленню кластерної структури лімфоцитів і нормалізації імуногістохімічної картини органа.

Сьомий розділ («Аналіз та узагальнення результатів дослідження») є синтезом отриманих даних. Автор наводить основні концептуальні положення

роботи, співставляє власні результати з актуальними літературними даними та надає їм теоретичне патогенетичне пояснення. Стиль викладу та аргументація в цьому розділі беззаперечно свідчать про компетентність дисертанта та його здатність до широкого наукового мислення.

Висновки роботи повністю відповідають визначеній меті та завданням, вони чітко структуровані, лаконічні і закономірно випливають із результатів проведеного експерименту. **Практичні рекомендації** мають прикладний характер і можуть бути використані у професійній діяльності.

Список використаних джерел оформлений належним чином, достатньо репрезентативний і містить 198 позицій, серед яких 17 джерел кирилицею та 181 латиницею, що відображає опрацювання сучасної міжнародної наукової бази.

Текст дисертації написаний грамотною науковою літературною українською мовою з суворим дотриманням актуальної Міжнародної гістологічної та анатомічної номенклатури.

9. Рекомендації щодо використання результатів дослідження в практиці.

Отримані результати цієї дисертаційної роботи можуть бути представлені при створенні посібників, монографій та керівництв із ендокринології, імунології, впроваджені в навчальний процес на відповідних кафедрах та використані в науковій роботі профільних лабораторій.

10. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

На загал дисертаційна робота справляє враження завершеного цілісного наукового дослідження, що виконане на належному теоретичному та методичному рівнях.

Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи необхідно вказати на редакційні та технічні огріхи, механічні помилки, що вкралися при оформленні дисертації та неточності в термінології.

У процесі рецензування дисертаційного дослідження виникли **наступні зауваження**:

1. Зустрічаються орфографічні і стилістичні помилки, але вони не мають системного характеру і не впливають на наукове сприйняття дисертаційної роботи в цілому;
2. У змісті не відображене посилання на додатки;
3. На окремих сторінках (62, 65, 99) зavelike нижнє поле;
4. Не завжди наявний пропуск стрічки між текстом і рисунком та підписом до нього (стор. 111);
5. Зустрічаються зайві повтори окремих слів, зокрема слова «рис.»: на стор. 52, достатньо вжити 1 раз і вказати номери рисунків;

6. Таблиця 6.1 виходить за межі лівого поля (стор. 112);
7. У висновку 5 (стор. 148) відмічається технічний огріх редагування тексту, де слово «стадії» перекреслене, а замість нього вжите слово «фази». Перекреслене слово потрібно було б прибрати з тексту.

Вказуючи на існуючі недоліки, слід визнати загальний високий рівень поданої до захисту дисертаційної роботи. Зазначені неточності і редакційні огріхи в оформленні рукопису не знижують наукової цінності та висновків дисертації.

У процесі рецензування виникли такі **запитання**:

1. Виявлені морфофункціональні зміни селезінки при стрептозототичному цукровому діабеті, названі Вами ремоделюванням є проявом адаптивної реакції імунної системи чи морфологічним проявом її виснаження?
2. Наскільки коректним є застосування дапагліфлозину при стрептозототичній моделі діабету, яка у використаній Вами дозі викликає загибель інсуліноцитів і нагадує цукровий діабет 1 типу, оскільки загально відомо, що дапагліфлозин призначають для лікування цукрового діабету 2-го типу.
3. Як дапагліфлозин може ефективно діяти в умовах стрептозототичного діабету, якщо бета-клітини підшлункової залози зруйновані?
4. Чи враховували Ви прямий імуносупресивний ефект стрептозототичину на лімфоцити, а не лише вплив гіперглікемії?
- 5.

11. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Згідно з наданим експертним висновком щодо перевірки на наявність академічного плагіату, у дисертаційній роботі Ханенка О. Б. на тему «Морфофункціональні зміни селезінки при стрептозототичин-індукованому цукровому діабеті та його корекції» ознак плагіату не виявлено. Оригінальність даної роботи становить: коефіцієнт подібності 1 - 1.32% та коефіцієнт подібності 2 - 0.08%. Отримані результати свідчать про дотримання здобувачем принципів академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження.

ВИСНОВОК

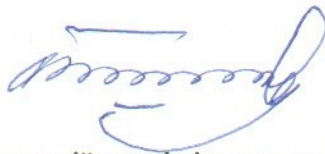
Дисертаційна робота Ханенка Олександра Богдановича на тему «Морфофункціональні зміни селезінки при стрептозототичин-індукованому цукровому діабеті та його корекції», виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Поповича Юрія Іларіоновича і подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина, являє собою повністю самостійне та логічно завершене наукове дослідження. У дисертації запропоновано нове вирішення актуального науково-практичного завдання сучасної медицини, яке полягає у встановленні закономірностей морфофункціональних, морфометричних та імуногістохімічних трансформацій лімфоїдного апарату

селезінки за умов експериментального стрептозотоцинового цукрового діабету, а також при його фармакологічній корекції інсуліном та комбінацією інсуліну з дапагліфлозином. Дослідження виконано на високому методологічному рівні із залученням широкого спектра сучасних та високоінформативних методів. Представлена робота відзначається безперечною науковою новизною, вагомою практичною значущістю, повною відповідністю визначеній меті та поставленим завданням, при цьому текст дисертації відповідає всім критеріям оригінальності та не містить жодних порушень принципів академічної доброчесності.

Дисертація відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 №44 та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40, а її автор Ханенко Олександр Богданович заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина.

Офіційний опонент:

доктор біологічних наук, професор,
завідувач кафедри анатомії
з клінічною анатомією та оперативною хірургією
Полтавського державного
медичного університету



Сергій БІЛАШ

Підпис завідувача кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною
хірургією Полтавського державного медичного університету,
доктора біологічних наук, професора
БІЛАША СЕРГІЯ МИХАЙЛОВИЧА
«ЗАСВІДЧУЮ»

Вчений секретар
доцент
22.06.2026р.



Валентина ФІЛАТОВА