

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук, доцента кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, Міськіва Василя Андрійовича на дисертаційну роботу Ханенко Олександра Богдановича на тему: «Морфофункціональні зміни селезінки при стрептозоточин-індукованому цукровому діабеті та його корекції», поданої до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 20.601.128 при Івано-Франківському національному медичному університеті МОЗ України, що утворена згідно наказу ректора №652-д від 27.05.2026 р., для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Цукровий діабет належить до найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасності, що зумовлено його неухильним поширенням, хронічним прогресуючим перебігом та розвитком системних уражень органів і тканин. У патогенезі захворювання важливе значення мають не лише порушення вуглеводного обміну, але й комплексні зміни імунної реактивності, дисрегуляція прооксидантно-антиоксидантного балансу, активація механізмів хронічного запалення, ендотеліальна дисфункція та порушення мікроциркуляції, які формують морфологічне підґрунтя розвитку діабет-асоційованих ускладнень. За даними сучасних експериментальних досліджень, стрептозоточин-індукований цукровий діабет супроводжується розвитком генералізованого оксидативного стресу, активацією прозапальних сигнальних механізмів та структурно-функціональною дезорганізацією органів імунної системи (An Y. et al., 2023).

Селезінка є одним із провідних периферичних органів імунної системи, що забезпечує координацію клітинної та гуморальної ланок імунітету, реалізацію антигенної презентації, проліферацію та диференціацію імунокомпетентних клітин. В умовах експериментального цукрового діабету в ній розвиваються суттєві морфологічні та функціональні зміни, проте закономірності ремоделювання білої і червоної пульпи, перебудови лімфоїдних фолікулів, змін клітинного складу та порушення локального

імунного гомеостазу вивчені недостатньо. Сучасні літературні дані свідчать, що стрептозотоцинова модель діабету супроводжується атрофічними змінами білої пульпи, редукцією маргінальної зони, дезорганізацією лімфоїдних вузликів, зміною співвідношення Т- та В-лімфоцитарних популяцій, а також розвитком дистрофічно-запальних процесів у тканині селезінки (Lucretia T. et al., 2025).

Особливий науковий інтерес становить дослідження морфофункціонального стану селезінки в контексті взаємодії метаболічних, судинних та імунних порушень. Встановлено, що тривала гіперглікемія супроводжується надмірною продукцією активних форм кисню, активацією прозапальних цитокінових каскадів, ушкодженням клітинних мембран та ендотелію мікросудин, що призводить до розвитку венозного повнокров'я, стазу, тканинної гіпоксії та структурної перебудови імунної тканини. Такі процеси можуть супроводжуватися змінами проліферативної активності лімфоцитарних популяцій, плазмоцитарною трансформацією В-клітин та формуванням морфологічних ознак хронічного запалення. Важливим аспектом сучасних досліджень залишається пошук ефективних підходів до корекції діабет-індукованих морфофункціональних порушень. Експериментальні роботи останніх років демонструють перспективність застосування антиоксидантних, цитопротекторних та метаболічно активних сполук, здатних знижувати вираженість оксидативного стресу, покращувати стан мікроциркуляторного русла, сприяти відновленню гістоархітекtonіки органів та модулювати імунні реакції в умовах експериментального цукрового діабету (Khatun M.M. et al., 2024).

Незважаючи на значну кількість наукових праць, присвячених діабетичному ураженню печінки, нирок, судин та нервової системи, морфофункціональні зміни селезінки, особливо з позицій комплексного морфологічного та імуногістохімічного аналізу клітинних популяцій, залишаються недостатньо дослідженими. Потребують подальшого уточнення компенсаторно-пристосувальні механізми та закономірності структурної

перебудови селезінки в умовах корекції діабет-асоційованих порушень, що визначає наукову новизну і практичну значущість даного дослідження.

У зв'язку з цим проведення комплексного морфофункціонального аналізу селезінки при стрептозотоцин-індукованому цукровому діабеті та в умовах його корекції є науково обґрунтованим і актуальним. Обраний напрям дослідження відповідає сучасним тенденціям розвитку експериментальної медицини та морфології, орієнтованим на поглиблене вивчення структурних механізмів системних метаболічних захворювань, а також створює підґрунтя для подальшого обґрунтування патогенетично спрямованих підходів до профілактики та лікування діабет-асоційованих уражень імунної системи.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Івано-Франківського національного медичного університету та входить до складу науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини на тему «Вікові особливості патоморфогенезу деяких органів нейроендокринної, серцево-судинної, травної та дихальної систем при цукровому діабеті» (№ Держреєстрації 0116U003598). Здобувач є співвиконавцем цієї теми.

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

Рівень обґрунтованості наукових положень, викладених у дисертаційній роботі, є високим і визначається насамперед послідовністю виконання, комплексним підходом та адекватними методами статистичного аналізу отриманих результатів, а саме використання методу K-means для неієрархічної кластеризації а для ієрархічної кластеризації застосовували алгоритм Ward, який забезпечував мінімізацію внутрішньокластерної варіації. Автор забезпечив належну репрезентативність досліджуваного матеріалу, що дозволило провести коректне порівняння між групами та отримати статистично і клінічно значущі дані.

Достовірність результатів підтверджується використанням комплексного підходу, що об'єднує гістологічний, морфометричний, імуногістохімічний та статистичний аналізи, що дозволило виявити закономірності та динаміку морфофункціональних змін пульпи селезінки при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті та за умов його фармакологічної корекції.

Варто зазначити, що представлені у роботі положення не лише доповнюють існуючі наукові уявлення, але й формують підґрунтя для подальших досліджень у даному напрямі, що додатково підкреслює їх обґрунтованість та значущість.

3. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у вирішенні важливого наукового завдання, що стосується поглиблення уявлень про морфологічні та патогенетичні особливості трансформації лімфоїдної тканини селезінки при експериментальному цукровому діабеті та дозволило вперше виділити три послідовні фази її ремоделювання: ранню адаптацію та дезорганізацію (до 14-ї доби), активну деструкцію та структурну реорганізацію зон білої пульпи селезінки (28–42 доба), а також тотальну лімфоїдну дистрофію з частковою втратою компартментальності (на 56-ту добу).

У роботі застосовано методи кластерного аналізу із розподілом клітин на кластери C0, C1 та C2 для морфометричної оцінки лімфоцитів селезінки за умов гіперглікемії, що дозволило встановити що експериментальний цукровий діабет викликає не лише кількісні зміни лімфоцитів зі зниженням щільності клітинного вмісту, але й призводить до значних морфометричних змін в клітинах. Встановлено, що найбільш вразливими до метаболічного стресу є середні та великі лімфоцити кластерів C1–C2.

Автором вивчено та розширено уявлення про імунофенотиповий дисбаланс у селезінці при цукровому діабеті та показано, що структурна дезорганізація асоціюється з двофазною зміною співвідношення CD3+ та

CD20+ лімфоцитів, коли рання компенсаторна В-клітинна реакція змінюється дифузною інфільтрацією Т-лімфоцитами з змінами їх типової періартеріальної локалізації. Доведено, що при СЦД виникає стан, який характеризується значною інфільтрацією червоної та білої пульпи CD68+ макрофагами та утворенням скупчень CD138+ плазмоцитів.

Розширено та доповнено дані щодо впливу монокорекції інсуліном на морфологію селезінки та встановлено, що монокорекція інсуліном не здатна повністю зупинити атрофічні процеси і не відновлює кластерну структуру лімфоцитів, оскільки в умовах такої корекції зберігається зменшення площі профілів та порушення ядерно-цитоплазматичного співвідношення у популяції великих лімфоцитів.

Автором обґрунтовано концепцію комбінованої схеми корекції, яка запобігає ремоделюванню судин, достовірно зберігаючи діаметр центральних артерій, ефективно зупиняє кількісну лімфодеплецію, повністю відновлюючи пул наївних малих лімфоцитів. Важливим досягненням є виділення трьох морфологічних фенотипів ураження селезінки, що відображають домінуючі механізми ушкодження – метаболічний, судинний і комбінований. Такий підхід забезпечує перехід від описової характеристики змін до їх патогенетичної інтерпретації.

Таким чином, отримані результати мають суттєве наукове значення, поглиблюють сучасні уявлення про патоморфогенез ураження лімфоїдної тканини селезінки при експериментальному цукровому діабеті та її трансформація під впливом різних методів корекції.

4. Практичне значення результатів дослідження

Практична значущість виконаного дослідження визначається розширенням існуючих знань щодо морфофункціональних змін селезінки при цукровому діабеті за умови розкриття клітинних та тканинних механізмів розвитку діабетичної імунопатії.

Одержані кількісні дані, встановлені фази ремоделювання лімфоїдної тканини та багатий ілюстративний імуногістохімічний матеріал можуть бути впроваджені в навчальний процес закладів вищої медичної та біологічної освіти при викладанні курсів гістології, цитології та ембріології, патологічної анатомії, імунології, ендокринології та патологічної фізіології, а також використані при написанні підручників, посібників і методичних рекомендацій для студентів.

У цілому результати дисертаційної роботи мають прикладний характер і можуть бути інтегровані у практику охорони здоров'я з метою формування патоморфологічної основи у оптимізації підходів до ранньої діагностики, профілактики та лікування вторинних імунодефіцитних станів, що супроводжують хронічну гіперглікемію.

5. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні результати дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових публікаціях, із яких 5 статей у наукових фахових виданнях України (зокрема, в одному з видань, включеному до наукометричної бази Scopus), 3 – у матеріалах науково-практичних конференцій. Обсяг та рівень публікацій свідчать про завершеність проведеного дослідження та його відповідність сучасним вимогам до дисертаційних робіт.

6. Структура та зміст дисертації.

Дисертаційна робота має впорядковану та чітко структуровану побудову, що забезпечує послідовне розкриття теми дослідження відповідно до визначеної мети та завдань. Логіка викладення матеріалу є обґрунтованою: від узагальнення сучасних літературних даних до представлення результатів власних досліджень, їх інтерпретації та формулювання підсумкових положень. Дисертація викладена на 205

сторінках друкованого тексту (122 – основного тексту), ілюстрована 12 таблицями та 81 рисунком (не враховуючи додатків).

Анотація дисертації подана українською та англійською мовами, відображає основні результати роботи та оформлена відповідно до чинних вимог.

У **вступі** наведено обґрунтування актуальності теми, визначено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, охарактеризовано методи, наукову новизну, практичне значення, особистий внесок автора та апробацію результатів. Вступ є змістовним, логічно завершеним і формує цілісне уявлення про концепцію дослідження.

Розділ 1 Огляд літератури (17 сторінок) структурований на підрозділи: 1.1. Морфофункціональні особливості селезінки у ссавців; 1.2. Морфофункціональний стан селезінки при цукровому діабеті; 1.3. Стан імунної системи та селезінки при цукровому діабеті з корекцією інсуліном; 1.4. Особливості змін імунної системи та перебудова селезінки при корекції цукрового діабету дапагліфлозином. Розділ має аналітичний характер, відзначається системністю викладення та формує наукове підґрунтя дослідження.

Розділ 2 Об'єкт і методи дослідження (10 сторінок) виконаний на високому методичному рівні та відповідає сучасним вимогам до морфологічних досліджень. У розділі чітко окреслено дизайн дослідження, наведено характеристику вибірки та принципи формування дослідних груп.

Особливої уваги заслуговує комплексний підхід до дослідження. Використання контролю якості, який передбачав перевірку наявності пропущених значень та аномалій у вихідних даних, дозволяє всебічно оцінити патологічні процеси та значно підсилює доказову базу роботи. Методи морфологічного аналізу описані послідовно, із зазначенням основних етапів підготовки матеріалу, що забезпечує відтворюваність результатів.

Доцільним є доповнення розділу описом критеріїв ініціації корекції, оскільки це сприятиме більш цілісному сприйняттю методології та організації дослідження.

Розділ 3. Мікро- та імуногістохімічна будова селезінки у статевозрілих інтактних щурів-самців. (8 сторінок) присвячений системній оцінці морфо-функціональної будови селезінки інтактних тварин та структурований на два підрозділи: 3.1. Особливості гістологічної будови та морфометричних параметрів селезінки, а також її центральної артерії у інтактних щурів; 3.2. Імуногістохімічна характеристика селезінки у інтактних щурів.

Розділ логічно структурований, результати подані послідовно та узгоджуються із загальною концепцією роботи. Він виконує важливу функцію базового етапу дослідження, формуючи підґрунтя для подальшого аналізу морфологічних змін. Розділ містить 5 рисунків.

Розділ 4. Морфологічний стан селезінки при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті. (23 – сторінки) Побудований з двох підрозділів: 4.1. Морфологічна та морфометрична характеристика селезінки щурів при СЦД.; 4.2. Імуногістохімічні результати дослідження селезінки у щурів при стрептозотоциновому цукровому діабеті.

У розділі на клітинному рівні проведено аналіз дослідження селезінки щурів в умовах експериментального стрептозотоцинового цукрового діабету дозволило встановити, що розвиток патології супроводжується значною структурно-функціональною перебудовою органа, яка характеризується прогресуючою інволюцією лімфоїдної тканини та пригніченням імунного потенціалу.

Важливою перевагою є поєднання описового та статистичного аналізу, що забезпечує обґрунтованість отриманих результатів. Автором виділено три послідовні фази ремоделювання селезінки в умовах експериментального цукрового діабету, що значно дозволяє структурувати отримані результати. Значна кількість ілюстративного матеріалу (1 таблицею і 13 рисунків)

підвищує наочність і сприяє кращому сприйняттю даних. Розділ є змістовно завершеним і відіграє ключову роль у формуванні уявлень про морфологічну трансформацію селезінки за умов експериментальної гіперглікемії.

Розділ 5. Структура селезінки при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті в умовах корекції інсуліном. (24 сторінки) включає два підрозділи: 5.1. Морфологічна та морфометрична характеристика селезінки щурів при СЦД в умовах корекції інсуліном.; 5.2. Імуногістохімічна характеристика селезінки у щурів з стрептозотоциновим цукровим діабетом в умовах корекції інсуліном.

Розділ характеризується високим рівнем деталізації, логічною послідовністю викладу та значною доказовою базою. На підставі аналізу структурно-функціональних змін селезінки щурів при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті в умовах корекції інсуліном автором встановлено, що остання суттєво модифікує перебіг патологічного процесу, трансформуючи прогресуючу деструкцію лімфоїдної тканини у стан компенсованої структурної перебудови. Ілюстративний матеріал (1 таблиця та 13 рисунків) є інформативним і якісно доповнює текст.

Розділ 6. Морфологія селезінки при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті в умовах корекції інсуліном та дапагліфлозином. (20 сторінок) присвячений трансформації селезінки за умов корекції експериментального цукрового діабету інсуліном та дапагліфлозином.

Розділ складається з двох підрозділів: 6.1. Морфологічна та морфометрична характеристика селезінки щурів з СЦД в умовах корекції інсуліном та дапагліфлозином; 6.2. Імуногістохімічне дослідження білої пульпи селезінки щурів з корекцією СЦД інсуліном та дапагліфлозином.

Автором на підставі даних кластерного аналізу клітин Т-клітинної та В-клітинної зони селезінки проведено оцінка структурно-функціональної організації селезінки щурів при експериментальному цукровому діабеті в умовах комбінованої корекції дозволило встановити, що додавання

інгібітора НЗКТГ-2 дапагліфозину до традиційної інсулінокорекції забезпечує виражений синергічний ефект, який проявляється у майже повному збереженні гістоархітекτονіки органа та запобіганні розвитку явищ діабетичної лімфоїдної атрофії. Розділ містить 11 рисунків, є логічним завершенням роботи та підкреслює її інтегративний характер.

Розділ 7. Аналіз та узагальнення результатів дослідження» (15 сторінок) містить комплексне осмислення отриманих даних у контексті сучасних наукових уявлень. Розділ є концептуально важливим, забезпечує цілісність сприйняття результатів та їх наукову інтерпретацію.

Висновки (5 позицій) відповідають меті та завданням дослідження, є обґрунтованими та логічно випливають із отриманих результатів та відображають наукову новизну роботи.

Практичні рекомендації мають прикладний характер і можуть бути впроваджені у практичну діяльність. Рекомендації є обґрунтованими та орієнтованими на практичне застосування.

Список використаних джерел налічує 198, з яких 17 кирилицею, 181 латиницею, оформлений відповідно до чинних стандартів. Джерельна база є достатньою, сучасною та репрезентативною.

Додатки доповнюють основний текст дисертації та оформлені відповідно до нормативних вимог. Додатки є інформативними та доцільними.

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

Зауваження.

1. У тексті дисертації зустрічаються окремі граматичні та стилістичні помилки.

Питання

1. На підставі яких морфологічних та імуногістохімічних характеристик Ви дійшли висновку про активацію гуморальної ланки імунітету, а не про розвиток імунної дисфункції в умовах хронічної гіперглікемії?
2. Які зміни гістоархітекτονіки селезінки можна розглядати як найбільш характерні морфологічні прояви стрептозотоцин-індукованого цукрового діабету?
3. Які критерії були використані для диференціації адаптивної проліферації лімфоїдної тканини від патологічного ремоделювання та порушення архітекτονіки селезінки?

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Згідно з наданим експертним висновком щодо перевірки на наявність академічного плагіату, оригінальність даної роботи станом на 01.05.2026 року становить: коефіцієнт подібності 1 -1,32% та коефіцієнт подібності 2 — 0,08%.

Висновок

Наукова праця Ханенко Олександра Богдановича на тему: «Морфофункціональні зміни селезінки при стрептозотоцин-індукованому цукровому діабеті та його корекції» на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 – Медицина, виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Поповича Юрія Іларіоновича є самостійним, завершеним науковим дослідженням, у якому отримано нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у встановленні особливостей морфофункціональних змін селезінки при стрептозотоциновому цукровому діабеті та за умов його корекції у експерименті, а отримані результати характеризуються належним рівнем достовірності та мають важливе практичне значення.

Дисертаційна робота Ханенко Олександра Богдановича на тему: «Морфофункціональні зміни селезінки при стрептозотоцин-індукованому

цукровому діабеті та його корекції», за актуальністю, методичним рівнем виконання, використанням сучасних методів дослідження, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю і достовірністю наукових положень і висновків відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 та Постановою Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 р. № 502 щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 р. № 40 і заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Рецензент:

доцент кафедри анатомії людини
Івано-Франківського національного
медичного університету, МОЗ України
кандидат медичних наук, доцент

Василь МІСЬКІВ

24.06.2026р.

