

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувачки кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктора медичних наук, професорки Урбанович Аліни Мечиславівни на дисертаційну роботу Гетьман Наталії Владиславівни на тему «Клініко-імунологічні показники у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу з надлишковою масою тіла до та після застосування метформіну у постковідний період», подану до захисту в разову спеціалізовану вчену раду при ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (Наукова спеціальність 14.01.14 – ендокринологія)

Науковий керівник: доктор медичних наук, завідувачка відділом профілактичної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» Попова Вікторія Василівна.

1. Актуальність обраної теми дисертації зумовлена глобальними несприятливими тенденціями, які спостерігаються у всьому світі останніми десятиріччями та набули характеру пандемії, а саме – зростанням захворюваності населення на цукровий діабет 2 типу, збільшенням чисельності осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням, поширенням у світі таких тригерів розвитку ендокринної патології, як коронавірусна хвороба, причому усі ці процеси мають активно прогресуючий характер та набули характер пандемії. Прогресивне зростання захворюваності на цукровий діабет та збільшення кількості осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням спостерігається і в Україні. Слід зазначити, що у багатьох хворих спостерігається на тлі цих станів широкий спектр тяжких церебральних, кардіоваскулярних, нефропатичних та офтальмологічних ускладнень, що веде до зниження якості життя та зростання передчасної смертності хворих. Пандемія коронавірусної інфекції, яка спостерігалася у останні роки, додала багато нових проблем і викликів у лікування хворих на цукровий діабет з надлишковою масою тіла, зокрема потребу у модифікації тактики лікування хворих під час захворювання на COVID-19 та в постковідному періоді. З огляду на вищезазначене робота є актуальною і своєчасною.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»: «Клініко-імунологічне дослідження механізму дії та особливостей застосування холекальциферолу у дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1 типу» (номер держреєстрації 0120U100643, 2020-2022 рр.), «Оптимізувати та впровадити діагностичні, терапевтичні та профілактичні алгоритми надання медичної допомоги хворим на цукровим діабетом на тлі системних стрес-індукованих порушень ендокринної та імунної систем, зумовлених воєнними діями» (номер держреєстрації 0123U100933, 2023-2025 рр.).

3. Наукова новизна одержаних результатів

Автором вперше встановлено, що у пацієнтів з вперше встановленим цукровим діабетом 2 типу та нормальною чи надлишковою масою тіла в постковідний період наявні достовірні відмінності показників периферичної крові порівняно з такими ж хворими доковідного періоду. Виявлено статистично значущий лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз, лімфоцитопенію та підвищення індексу запалення ВНЛ, що відображає підвищення рівня системного запалення після перенесеної коронавірусної інфекції. Ці зміни можуть слугувати маркерами порушень стану вродженого імунітету у зазначеної категорії хворих та визначати патофізіологічні передумови дебюту цукрового діабету 2 типу в постковідному періоді. Також показано, що найвищі показники лейкоцитозу, нейтрофіліозу, моноцитозу, індексу ВНЛ та виражена лімфоцитопенія відзначалися у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2 типу та ІМТ 25,0-29,9 кг/м² у постковідний період. Встановлено, що саме в цій групі найбільш виразно проявляються зміни лейкоцитарного складу порівняно як з хворими із вперше діагностованим ЦД2 та ІМТ 25,0-29,9 кг/м² у доковідний період, так і з пацієнтами з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² у постковідному періоді. Виявлені відхилення відображають вплив

постковідних імунологічних порушень у поєднанні з низькоінтенсивним хронічним запаленням, притаманним дебюту ЦД2. Дисертантом було встановлено, що у хворих з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0-29,9 кг/м² у постковідному періоді спостерігається найвираженіше підвищення лейкоцитів, нейтрофілів, моноцитів та індексу ВНЛ, що свідчить про системний запальний вплив надлишкової маси тіла у пацієнтів з перенесеним COVID-19. Подібні, але менш значущі зміни виявлені у нормоглікемічних осіб постковідного періоду, тоді як у нормоглікемічних осіб у доковідний період вони були відсутні, що підкреслює ключову роль постковідних імунних змін у патогенезі ЦД2. Вперше діагностовано, що у хворих із дебютом ЦД2 в постковідний період спостерігається достовірне зниження більшості субпопуляцій лімфоцитів порівняно з пацієнтами доковідного періоду та нормоглікемічними особами. Отримані дані підтверджують концепцію патогенетичного розвитку ЦД2 у постковідний період, при якому найбільш вразливою ланкою є клітинний імунітет, що зазнає найбільшого ушкодження після перенесеної коронавірусної інфекції. Вперше встановлено, що у пацієнтів із вперше діагностованим ЦД2 та надлишковою масою тіла в постковідний період відзначається максимальне підвищення рівнів прозапальних цитокінів та найбільш виражене зниження протекторних цитокінів порівняно з аналогічними групами доковідного періоду та нормоглікемічними особами, що свідчить про провідну роль запальної складової імунного статусу в патогенезі дебюту ЦД2 у постковідний період. Визначено поєднаний протизапальний та імуномодулюючий ефект метформіну у пацієнтів із дебютом ЦД2 та різним ІМТ у постковідний період, що проявляється зменшенням запальних змін у лейкоцитарному складі крові, відновленням імунофенотипу лімфоцитів та нормалізацією співвідношення про- і протизапальних цитокінів до рівнів, характерних для нормоглікемічних осіб. На підставі виявлених поєднаних дисрегуляцій вродженого й адаптивного імунітету та системного низькоінтенсивного запалення у пацієнтів з вперше діагностованим ЦД2 і різним ІМТ після перенесеної

коронавірусної інфекції окреслено основні клініко-імунологічні механізми дебюту захворювання у постковідний період. Отримані результати підтверджують патогенетичну доцільність застосування метформіну як препарату з вираженими імуномодулюючими властивостями при формуванні терапевтичних стратегій для цієї категорії хворих.

4. Практичне значення отриманих результатів

Результати дослідження мають важливе значення для клінічної практики, оскільки дають можливість раннього виявлення імунологічних та запальних змін, що лежать в основі дебюту цукрового діабету 2 типу у пацієнтів після перенесеної коронавірусної інфекції. Встановлені відмінності у лейкоцитарному складі, зниження субпопуляцій лімфоцитів та дисбаланс прозапальних і протизапальних цитокінів можуть використовуватися як додаткові діагностичні маркери для оцінки ризику розвитку ЦД2 у постковідний період, особливо у хворих з надлишковою масою тіла.

Визначення характерних змін у показниках вродженого та адаптивного імунітету дозволяє обґрунтувати доцільність включення імунологічних критеріїв у комплексну оцінку стану пацієнтів з дебютом ЦД2. Це сприятиме більш точній стратифікації ризиків та персоналізованому підходу до ведення даної категорії хворих.

Доведений протизапальний та імуномодулюючий ефект метформіну розширює уявлення про терапевтичні можливості препарату, підтверджуючи його доцільність не лише як цукрознижувального засобу, а й як компонента, здатного знижувати рівень системного запалення та відновлювати імунний баланс у постковідному періоді. Це дозволяє використовувати отримані результати для оптимізації схем лікування та формування патогенетично обґрунтованих терапевтичних стратегій у пацієнтів з дебютом ЦД2 та різним індексом маси тіла.

Таким чином, отримані дані можуть бути впроваджені у практику ендокринологічних та терапевтичних закладів для підвищення ефективності

діагностики, моніторингу та лікування пацієнтів з вперше діагностованим ЦД2 після перенесеного COVID-19.

5. Обґрунтованість та вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій

Усі рекомендації, висновки, твердження, що містяться в дисертаційному дослідженні, науково обґрунтовані, достовірні і логічні. Дослідження виконане на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Методики, використані автором в дослідженні, сучасні. Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які сформульовані в дисертації, одержані на достатньо фактичному матеріалі.

Для досягнення мети та завдань дослідження були використані загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, інструментальні, імуноферментні методи, методи проточної цитометрії із застосуванням лазерного цитофлуориметра FACStarplus ("BectonDickinson", США), статистичні – параметричні методи дослідження.

До дослідження було залучено 190 пацієнтів, яких обстежували та лікували в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». З них 49 осіб з вперше виявленим ЦД2, які перехворіли на COVID-19 з різним ІМТ та 48 осіб з дебютом ЦД2 і різним ІМТ з маніфестацією захворювання в передпандемічний період, а також 45 нормоглікемічних осіб в доковідному періоді та 48 нормоглікемічних осіб, які перенесли в анамнезі COVID-19. Групи були з рівномірним гендерним розподілом та не мали в анамнезі серцево-судинних, онкологічних та інших системних і запальних захворювань. Кожна з груп була розподілена на підгрупи, в залежності від ІМТ - до 25 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м².

Для загальної характеристики досліджуваних параметрів пацієнтів застосовували методи варіаційної статистики. Якісні параметри були представлені через аналіз частотних розподілів з наданням результатів у вигляді абсолютних значень (кількість пацієнтів) та відсоткових значень. Для

кількісних показників обчислювали середні значення та оцінювали їхню варіабельність за допомогою наступних показників: середнє арифметичне (M) та середня похибка середнього (m).

Для порівняння двох груп за кількісними нормально розподіленими ознаками застосовували t -критерій Стюдента. Достовірними вважали відмінності з рівнем достовірності $<0,05$. Всі статистичні розрахунки виконували за рівня значущості 95 % ($P=0,05$).

Первинна електронна база сформована в MS Excel. Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статичного розрахунку за програмою Libre Office Calc.

Таким чином, вибірка пацієнтів опрацьована з дотриманням норм і вимог до виконання наукового дослідження, технічних умов проведених аналізів, використані відповідні до мети та завдань методи дослідження і методи статистичної обробки та аналізу даних, що свідчить про достовірність і обґрунтованість отриманих даних, які висвітлені в наукових положеннях, висновках і практичних рекомендаціях. Методологічний рівень дисертаційної роботи Гетьман Наталії Владиславівни відповідає сучасному розвитку медичної науки і достатній для вирішення поставлених задач та досягнення мети.

Достатня для статистичної обробки кількість досліджень і клінічних спостережень дозволяють вважати отримані результати достовірними. Методи статистичного аналізу, які були використані в роботі адекватні. Статистичний аналіз результатів дослідження проведений на сучасному рівні, коректно, за допомогою стандартних програм статистичного аналізу. Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в основних і контрольних групах.

Наведені в роботі таблиці та рисунки переконливі. Висновки конкретні та повністю підтверджуються результатами дослідження. Викладені в роботі наукові положення та рекомендації науково обґрунтовані.

6. Апробація результатів роботи, повного викладу матеріалів дисертації в наукових публікаціях

Результати дисертаційного дослідження висвітлені та обговорені у доповідях в рамках Науково-освітнього проєкту «Школа Ендокринолога» 6-9 вересня 2022 року (м. Київ), 1-4 листопада 2022 року (м. Київ), 18-22 квітня 2023 року (м. Ужгород), 5-9 вересня 2023 року (м. Львів), 14-18 листопада 2023 року (м. Чернівці), 16-20 квітня 2024 року (м. Ужгород), 18-22 червня 2024 року (м. Івано-Франківськ), 3-6 грудня 2024 року (м. Львів), 18-22 лютого 2025 року (м. Київ), 8-12 квітня 2025 року (м. Ужгород) та в рамках XXIV Національного конгресу кардіологів України 19-22 вересня 2023 року (м. Київ), XXV Національного конгресу кардіологів України 24-27 вересня 2024 року (м. Київ). Також заплановано доповідь у рамках XXVI Національного конгресу кардіологів України, який буде проведено 23-26 вересня 2025 року (м. Київ).

За матеріалами дисертаційної роботи дисертантом опубліковано 4 статті у наукових фахових виданнях України, зокрема тих, які включені до міжнародної наукометричної бази Scopus.

Публікації дисертанта відображають суть роботи і висвітлюють результати дослідження згідно з поставленими завданнями. В дисертаційній роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

7. Оцінка структури, змісту та обсягу дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Гетьман Наталії Владиславівни викладена державною літературною мовою на 227 сторінках друкованого тексту (185 сторінки основного тексту). Складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу опису матеріалу та методів досліджень, чотирьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який налічує 354 посилань на 39 сторінках. Текст дисертації містить 14 таблиць і 48 рисунків.

За обсягом і формою дисертаційна робота відповідає вимогам і рекомендаціям ДАК МОН України.

Матеріали дисертаційної роботи викладені послідовно та зрозуміло. Робота добре ілюстрована рисунками і таблицями, що відображають статистичні дані узагальнених результатів аналізу клінічного матеріалу.

Назва роботи відповідає її змісту. Мета та завдання дослідження сформульовані чітко.

У вступі визначені актуальність і наукова новизна проблеми дослідження, сформульовані завдання роботи, дана характеристика об'єкта та предмета дослідження, вказано практичне значення роботи, особистий внесок дисертанта.

В розділі 1 здобувач аналізує літературні джерела, які обґрунтовують важливість та актуальність наукового дослідження. Ґрунтовний аналіз даних літературних джерел показав високий рівень обізнаності автора щодо зазначеної наукової проблеми та розуміння доцільності власного дослідження.

В розділі 2 здобувач послідовно описує етапи щодо джерел отримання інформації, бази виконання роботи, критерії включення та виключення пацієнтів у дослідження. Автор надає характеристику пацієнтів, залучених до лабораторних досліджень, розподіл учасників досліджень на групи. Здобувач детально описує етичні аспекти дослідження, лабораторні та біохімічні методи дослідження, методи статистичного аналізу.

У розділі 3 «Лейкоцитарний склад крові у периферичній крові хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу з надлишковою масою тіла в постковідний період» ілюстрований великою кількістю інформативних таблиць та рисунків, що покращує сприйняття отриманих даних і підтверджують їхню достовірність.

У результаті виконаних досліджень встановлено, що для хворих з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла в постковідний період порівняно з хворими з вперше виявленим ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла в доковідний період характерні вірогідні значущий

лейкоцитоз (підвищення загальної кількості лейкоцитів майже в 1,5 рази, $p < 0,001$), нейтрофіліоз (підвищення абсолютної кількості нейтрофілів майже в 2 рази, $p < 0,001$), моноцитоз (підвищення абсолютної кількості моноцитів майже в 2 рази, $p < 0,001$), лімфоцитопенія (зменшення відносної кількості лімфоцитів майже в 2 рази, $p < 0,001$) та підвищення індексу запалення ВНЛ більше ніж в 2 рази ($p < 0,001$), що свідчить про сумарне підвищення рівня системного запалення у хворих з дебютами ЦД2 після перенесеного коронавірусного захворювання.

У розділі 4 «Вміст лімфоцитів різного імунофенотипу у периферичній крові хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу та надлишковою масою тіла в постковідний період» автор ретельно досліджує стан імунофенотипу лімфоцитів крові (CD3+, CD4+, CD8+, CD20 і CD56+ Т-клітини). В результаті проведення проточно-цитометричного дослідження виявлено, що для групи хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу у постковідний період характерне вірогідне зниження більшості субпопуляцій лімфоцитів порівняно з хворими із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу у доковідний період та, відповідно, групами нормоглікемічних осіб у доковідний та постковідний періоди, що наразі вкладається в концепцію патогенетичного розвитку ЦД2 у постковідний період, при якому найбільш вразливим є ланцюг природнього імунітету, що найбільш ушкоджений при дебюті ЦД2 на тлі перенесеного коронавірусного захворювання.

У розділі 5 «Вміст цитокінів у периферичній крові здорових осіб і хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу та надлишковою масою тіла в постковідний період» надано детальне та глибоке вивчення складних імунологічних механізмів та зв'язок між ЦД2 і COVID-19, а саме даних концентрацій про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ10, ІЛ-17, ФНПа) у сироватці ПК у хворих з вперше виявленим ЦД2 в доковідному та постковідному періодах, а також у нормоглікемічних осіб доковідного та постковідного періодів, та особливостями змін концентрацій

цитокінів у хворих з вперше виявленим ЦД2 та різним ІМТ. Встановлено, що для пацієнтів у постковідний період з вперше виявленим ЦД2 характерне підвищення вмісту прозапальних цитокінів, порівняно з групою пацієнтів у доковідний період з вперше виявленим ЦД2, а також групами нормоглікемічних осіб у до- та постковідний періоди, що є свідченням маніфестації запального процесу в імунній системі хворих на ЦД2 у постковідний період. Для пацієнтів із вперше виявленим ЦД2 у постковідний період характерним було зниження рівнів протизапальних цитокінів порівняно з аналогічними показниками у хворих з дебютом ЦД2 доковідного періоду та нормоглікемічних осіб у до- й постковідний періоди.

У розділі 6 «Вплив метформіну на лейкоцитарний склад крові у периферичній крові, вміст лімфоцитів різного фенотипу та вміст цитокінів у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу з надлишковою масою тіла в постковідний період» отримано результати після трьохмісячного прийому метформіну серед хворих на вперше виявлений ЦД2 як у доковідному, так і в постковідному періодах, та, згідно з отриманими результатами встановлено позитивний вплив препарату на лейкоцитарний склад крові, різні субпопуляції Т-лімфоцитів, рівні про- та протизапальних цитокінів у хворих з дебютом ЦД2 в постковідному періоді з різним ІМТ $<24,9$ кг/м² та 25,0–29,9 кг/м² та доведено, дія метформіну має протизапальні та імуномодуючі властивості.

У розділі 7 «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» дисертант логічно та послідовно аналізує отримані результати власних досліджень, порівнюючи їх з близькими за тематикою. Виклад цього розділу підтверджує високий рівень обізнаності здобувача у сучасних тенденціях обраного напрямку досліджень. Аналіз наданих результатів дослідження завершують рекомендації щодо визначення клініко-імунологічних показників у хворих з дебютом ЦД2 у постковідному періоді та встановлення терапевтичного впливу метформіну на дані параметри у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 з

нормальною та надлишковою масою тіла на тлі перенесеного коронавірусного захворювання.

8. Висновки обґрунтовані, конкретні, логічно витікають із матеріалів дисертації, підкреслюють клінічне значення роботи та наукову новизну отриманих даних, повністю відображають виконання поставлених завдань.

9. Практичні рекомендації є обґрунтованими, конкретними та можуть бути застосовані в лікувально-профілактичних закладах. Рекомендації спрямовані на підвищення ефективності лікування пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу в постковідному періоді.

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи немає.

У порядку наукової дискусії виникли такі **запитання**:

1. Чому саме ці цитокіни - ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-17 та ФНПа були обрані для оцінки лейкоцитарного профілю?

2. В чому патогенетичний сенс імуномодуючої дії метформіну у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2 типу в постковідний період?

Висновок

Дисертаційна робота Гетьман Наталії Владиславівни на тему «Клініко-імунологічні показники у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу з надлишковою масою тіла до та після застосування метформіну у постковідний період» є завершеною науковою працею, в якій отримано науково-обґрунтовані результати, що сприяли вирішенню науково-практичної проблеми ендокринології – удосконаленню лікування пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу у постковідному періоді. За своєю актуальністю, методичним рівнем виконаного дослідження, отриманими переконливими результатами, робота Гетьман Наталії Владиславівни «Клініко-імунологічні показники у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу з надлишковою масою тіла до та після застосування метформіну у постковідний період» повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8

«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 №44 від 12.01.22 р., та Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Гетьман Наталія Владиславівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії (PhD) у галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина, спеціалізація «Ендокринологія».

Офіційний опонент,

завідувачка кафедри ендокринології

ДНП «Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького»,

доктор медичних наук, професорка



Підпис

Засвідчую

Провідний фахівець

відділу кадрів

ДНП "ЛМНУ імені Данила Галицького"

Аліна УРБАНОВИЧ