

## ВІДГУК

рецензента, старшого наукового співробітника відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», кандидата медичних наук Вишневської Ольги Анатоліївни 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 теми дисертації

Актуальність теми дисертаційної роботи 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 незаперечною, оскільки коронавірусна хвороба (COVID-19), спричинена важким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), призвела до всесвітньої пандемії з безпрецедентним впливом на глобальне громадське здоров'я. Інфекція SARS-CoV-2 викликає респіраторне захворювання, яке може призвести до пневмонії, гострого респіраторного дистрес-синдрому та, у важких випадках, викликати цитокіновий шторм.

Наукові дані свідчать, що ураження SARS-CoV-2 має системний характер, зокрема впливає на  $\beta$ -клітини підшлункової залози та призводить до порушення секреції інсуліну. Це створює сприятливі умови для дебюту та прогресування цукрового діабету 2 типу (ЦД2), який вже сьогодні визнаний однією з провідних неінфекційних епідемій сучасності. Поєднання ЦД2 із наслідками перенесеного COVID-19 значно обтяжує клінічний перебіг, поглиблює імунні порушення та підвищує ризик розвитку тяжких ускладнень,

що робить проблему надзвичайно актуальною як у медичному, так і соціальному вимірах.

Особливу важливість становить вивчення ролі хронічного низькоінтенсивного запалення та імунної дисфункції у пацієнтів із вперше виявленим ЦД2 у постковідному періоді. Саме ці патогенетичні механізми визначають не лише перебіг метаболічних порушень, але й ефективність терапевтичних стратегій. У цьому контексті особливого інтересу набуває вивчення можливостей метформіну – препарату першої лінії цукрознижувальної терапії, який, крім відомого гіпоглікемічного ефекту, демонструє протизапальні та імуномодуючі властивості.

Недостатня кількість досліджень, присвячених вивченню клініко-імунологічних змін у пацієнтів з дебютом ЦД2 після перенесеного COVID-19 та ролі метформіну у відновленні імунного балансу, визначає наукову новизну та вагомість обраної теми. Проведене дисертаційне дослідження відповідає сучасним викликам медицини, спрямоване на уточнення патогенетичних механізмів та пошук оптимальних терапевтичних рішень, що має важливе значення для клінічної практики та охорони здоров'я в цілому.

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

Дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні у відповідності з планом комплексних науково-дослідних робіт в 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**

Отримані результати дисертаційної роботи несуть у собі цілу низку вагомих доповнень наукових даних і новаторських висновків, які свідчать про теоретичну та практичну цінність даних рукопису.

Вперше встановлено, що у хворих з дебютом цукрового діабету 2 типу у постковідний період наявні суттєві зміни лейкоцитарного складу периферичної крові, зокрема виражений лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз та зниження відносної кількості лімфоцитів, що свідчить про стійкий системний запальний процес. Вперше показано, що ці зміни мають залежність від індексу маси тіла: у пацієнтів із надлишковою масою тіла порушення носять найбільш виражений характер, що вказує на синергічний негативний вплив ожиріння та постковідного стану. Новими є дані щодо імунофенотипу лімфоцитів: у цієї категорії хворих зафіксовано зниження основних субпопуляцій Т-клітин, що відображає пригнічення клітинної ланки імунної відповіді. Окремо відзначено нові відомості про цитокіновий профіль: у пацієнтів з вперше діагностованим ЦД2 після перенесеного COVID-19 спостерігається підвищення рівнів прозапальних цитокінів при одночасному зниженні протизапальних, що підтверджує формування стану хронічного низькоінтенсивного запалення. Принципово новим є доведення протизапальних та імуномодуючих властивостей метформіну. Вперше підтверджено, що його застосування в умовах дебюту ЦД2 у постковідний період супроводжується не лише нормалізацією глікемічних показників, а й відновленням балансу імунних клітин, корекцією цитокінового дисбалансу та зменшенням системного запалення.

Таким чином, дисертаційна робота формує нове патогенетичне підґрунтя для розуміння взаємозв'язку між COVID-19 та розвитком цукрового діабету 2 типу та вперше обґрунтовує імуномодуючий потенціал метформіну, що відкриває перспективи для більш цілеспрямованої терапії цієї групи хворих.

#### **4. Практичне значення отриманих результатів**

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у формуванні нових підходів до діагностики та лікування пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу у постковідний період. Виявлені зміни у лейкоцитарному складі крові, цитокіновому профілі та імунофенотипі лімфоцитів можуть бути використані як діагностичні маркери для оцінки ступеня системного запалення та імунних порушень у цієї категорії хворих. Це дозволяє своєчасно виявляти пацієнтів із підвищеним ризиком несприятливого перебігу та розвитку ускладнень. Встановлено, що лікування метформіном сприяє зниженню активності системного запалення, нормалізації показників імунної відповіді та покращенню загального клінічного стану пацієнтів. Це створює підґрунтя для ширшого використання препарату у комплексній терапії ЦД2 у постковідних хворих, особливо з надлишковою масою тіла. Впровадження результатів роботи у практику клінічної діабетології дозволяє оптимізувати алгоритми діагностичного обстеження та лікування, підвищити ефективність терапевтичних стратегій і знизити ризик розвитку ускладнень. Отримані дані можуть бути використані у навчальному процесі для підготовки лікарів-ендокринологів, терапевтів та сімейних лікарів, а також у подальших наукових дослідженнях, спрямованих на удосконалення персоналізованої терапії пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в умовах постковідного періоду.

#### **5. Обґрунтованість та вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій**

Отримані результати, положення та висновки ґрунтуються на чіткому формулюванні мети і завдань дослідження, ретельному відборі та обстеженні учасників дослідження, використанні сучасних методів дослідження, застосуванні відповідних статистичних методів обробки інформації, що дало змогу проаналізувати отримані дані та зробити науково обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.



Дисертанткою опрацьована достатня кількість літературних джерел (354, з них більшість латиницею), що дозволило провести реферування, детальний аналіз опрацьованих даних і визначити всі недосліджені та суперечливі питання. Ретельно підібрані клінічні групи пацієнтів. У ході дослідження було включено 190 осіб: 22 хворих на ЦД2 з ІМТ до 24,9 кг/м<sup>2</sup>, 27 хворих з ІМТ до 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup> після перенесеного COVID-19, 23 нормоглікемічні особи з ІМТ до 24,9 кг/м<sup>2</sup> та 25 осіб з ІМТ 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup> після перенесеного COVID-19, а також 25 хворих з вперше виявленим ЦД2 та ІМТ до 24,9 кг/м<sup>2</sup> і 23 хворих з вперше виявленим ЦД2 та ІМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> без перенесеного COVID-19 та 21 нормоглікемічних осіб з ІМТ до 24,9 кг/м<sup>2</sup> та 24 нормоглікемічних осіб з ІМТ 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup> без перенесеного COVID-19. За розподілом пацієнтів всі групи були співставними. Дослідження виконані з урахуванням засад Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., 2004 р., 2013 р.), Наказам МОЗ України № 690 і № 944 (2009 р.) та № 616 (2012 р.) й узгоджено із Комісією з питань біоетики Інституту (засідання від 07.12.2021р., № 40-КЕ).

Авторкою дослідження дотримано всіх принципів доказової медицини. Висновки побудовані на статистично достовірних відмінностях між групами. Результати, що лягли в основу практичних рекомендацій, ґрунтуються на переконливих фактах, а не на припущеннях або суб'єктивних оцінках. Практичні рекомендації чітко сформульовані, мають прикладний характер і можуть бути безпосередньо адаптовані у клінічну практику.

Таким чином, усі положення, висновки та рекомендації дисертації є науково обґрунтованими, методично вивіреними та клінічно достовірними, що дозволяє розглядати їх як цінний внесок у розвиток сучасної ендокринології.

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

Результати дисертаційного дослідження апробовані в межах тематичних наукових конференцій та представлені у фахових наукових виданнях, що підтверджує включення роботи в загальний контекст наукових розробок закладу вищої освіти. Дослідження не фінансувалось за окремим грантом, однак проводилось у межах існуючих ресурсів клінічної бази та під науковим керівництвом провідних фахівців у сфері ендокринології.

Дисертанткою опубліковано опубліковано 4 наукові статі у наукових фахових виданнях України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії, перелік яких затверджений Міністерством освіти і науки України, яке індексується в наукометричній базі Scopus.

Перевірка дисертаційної роботи на оригінальність програмним засобом «StrikePlagiarism.com» показала відсутність ознак академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікації або фабрикації результатів. Текст дисертації є оригінальним. За результатами перевірки рівень оригінальності рукопису дисертації підтверджено, а виявлені окремі співпадіння стосуються власних публікацій, термінології, посилань на наукову літературу або загальноновживаних фраз.

## **7. Оцінка структури, змісту та обсягу дисертаційної роботи**

Дисертація написана українською мовою за класичною структурою та побудована відповідно до сучасних вимог, затверджених Наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року. Наукова робота викладена на 227 сторінках друкованого тексту, з них 185 сторінок основного тексту, та відповідає вимогам щодо обсягу для дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів», висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Дисертація ілюстрована 14 таблицями, 48

рисунками. Список використаних джерел включає 354 найменувань, з них більшість латиницею.

**Анотація** викладена українською та англійською мовами, у стислій формі відображає основні наукові положення та результати дисертації, що вдало демонструє цінність і сутність наукового дослідження, елементи наукової новизни і практичної значущості.

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету, завдання, об'єкт, предмет, методи дослідження, наукову новизну, практичну значущість та зв'язок із науковими програмами. Вступ написаний логічно, без надмірного формалізму, із чітким розумінням клінічної проблеми.

**Розділ 1 «Огляд літератури»**, який складається з двох підрозділів та займає 19 сторінок, представлено систематизований аналіз сучасних наукових публікацій, що стосуються ролі імунної системи у патогенезі цукрового діабету 2 типу, особливо в умовах постковідного періоду, а також механізмів впливу метформіну на клініко-імунологічний стан пацієнтів. Дисертантка ретельно узагальнила найновіші дослідження, показавши, що, незважаючи на наявність значної кількості робіт, питання взаємозв'язку SARS-CoV-2, імунних дисфункцій та дебюту цукрового діабету 2 типу залишаються дискусійними й потребують подальшого наукового уточнення. Аналіз та критичне осмислення літератури свідчать про глибоку ерудованість та наукову зрілість автора роботи.

У **розділі 2 «Матеріали та методи дослідження»** детально представлено клінічну характеристику обстежених пацієнтів, дизайн та методологію дослідження. Дисертантка аргументовано описує критерії включення та виключення, подає чіткі алгоритми використаних лабораторних, імунологічних та статистичних методів. Така структурованість забезпечує прозорість та відтворюваність результатів, що свідчить про високий рівень організації наукової роботи.

У **3 розділі «Лейкоцитарний склад крові у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу та надлишковою масою тіла в**

**постковідний період»** наведено результати дослідження кількісних та якісних змін лейкоцитарних показників. Доведено значущі зрушення у вигляді лейкоцитозу, нейтрофіліозу, моноцитозу та лімфоцитопенії, особливо виражені у пацієнтів із надлишковою масою тіла. Дисертантка ґрунтовно аналізує отримані дані, вказуючи на їх патогенетичне значення та можливість використання як діагностичних маркерів системного запалення.

**У 4 розділі «Вміст лімфоцитів різного імунотипу у периферичній крові хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу та надлишковою масою тіла в постковідний період»** дисертантка представила результати проточно-цитометричного дослідження субпопуляцій CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ та CD56+ клітин. Встановлено достовірне зниження більшості імунних субпопуляцій у пацієнтів із дебютом ЦД2 після перенесеного COVID-19 порівняно з доковідним періодом та нормоглікемічними пацієнтами. Ці дані мають важливе значення для розуміння механізмів імунної дисфункції в умовах постковідного стану.

**У 5 розділі «Вміст цитокінів у периферичній крові здорових осіб і хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу та надлишковою масою тіла в постковідний період»** наведено результати визначення про- та протизапальних цитокінів. Показано суттєве підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-17 та ФНП- $\alpha$  при одночасному зниженні ІЛ-2 та ІЛ-10 у хворих після перенесеного COVID-19. Дисертантка переконливо доводить, що цитокіновий дисбаланс є ключовою ланкою у формуванні хронічного запалення та прогресуванні ЦД2.

**У 6 розділі «Вплив метформіну на лейкоцитарний склад крові, вміст лімфоцитів різного фенотипу та вміст цитокінів у периферичній крові пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу та надлишковою масою тіла в постковідний період»** представлено результати терапевтичного впливу метформіну. Доведено, що застосування препарату сприяє нормалізації кількості лейкоцитів, відновленню балансу субпопуляцій лімфоцитів та вирівнюванню співвідношення про- та протизапальних



цитокінів. Отримані дані свідчать про виражений імуномодулюючий ефект метформіну, що розширює його значення у комплексному лікуванні ЦД2 у постковідний період.

У 7 розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» дисертантка інтегрує отримані клініко-імунологічні показники та демонструє їх взаємозв'язок із перебігом цукрового діабету 2<sup>го</sup> типу після COVID-19. Дисертантка логічно узагальнює результати, формуючи нові наукові положення та підкреслюючи практичну значущість виявлених закономірностей. Це свідчить про високий рівень аналітичного мислення та здатність до комплексної інтерпретації отриманих даних.

**8. Висновки** аргументовані, відповідають поставленій меті та завданням дослідження, об'єктивно відображають результати даного дослідження. Дисертанткою доведено, що у хворих з дебютом цукрового діабету 2 типу в постковідний період спостерігаються суттєві зміни лейкоцитарного складу, зниження субпопуляцій лімфоцитів та дисбаланс про- і протизапальних цитокінів. Встановлено, що ці порушення мають тісний зв'язок з надлишковою масою тіла та характеризуються стійким хронічним запальним процесом. Важливим висновком є підтвердження імуномодулюючих властивостей метформіну. Показано, що його застосування у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 у постковідний період сприяє нормалізації показників системного запалення, покращенню імунного статусу та зниженню рівня прозапальних цитокінів. Ці результати мають як наукове, так і практичне значення, оскільки відкривають можливості для більш цілеспрямованого використання метформіну у комплексній терапії цієї групи пацієнтів.

## **9. Практичні рекомендації**

Результати роботи доцільно використовувати для розширеної оцінки стану пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 у постковідний період, застосовуючи

лейкоцитарні та цитокінові показники як маркери ризику. Метформін рекомендовано розглядати не лише як засіб контролю глікемії, а й як препарат з доведеними протизапальними та імуномодуючими властивостями, що підвищує ефективність терапії та знижує ризик ускладнень.

Дисертаційна робота справляє загалом позитивне враження завдяки високому науковому та методичному рівню. Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційного дослідження немає. Робота містить незначну кількість орфографічних помилок, які не мають впливу на якість та наукове значення дисертаційної роботи.

Під час рецензування роботи виникли деякі дискусійні **запитання**, які в цілому не зменшують цінність представленої дисертаційної роботи, а саме:

1. Чим пояснити відмінності в імунофенотипі лімфоцитів у пацієнтів із різним ІМТ?
2. За даними Вашого дослідження, якому з досліджуваних Вами цитокінів належить ключове патогенетичне значення в дебюті ЦД2 у хворих в постковідному періоді?

### **Висновок**

Дисертаційна робота аспірантки 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», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що за актуальністю обраної теми, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів 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 постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 року №44 та наказу МОН України

від 19.08.2018 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій». Аспірантка Гетьман Наталія Владиславівна має необхідний рівень наукової кваліфікації та заслуговує присудження ступеня доктор філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація 14.01.14 «Ендокринологія».

**Рецензент,**

старший науковий співробітник  
відділення дитячої ендокринної патології  
ДУ «Інститут ендокринології  
та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка  
НАМН України»,  
кандидат медичних наук

Ольга ВИШНЕВСЬКА

