

Додаток 5
до Порядку проведення
попередньої експертизи
дисертації, присудження ступеня
доктора філософії та скасування
рішення разової спеціалізованої
вченої ради Державної установи
«Інститут ендокринології та
обміну речовин ім.
В.П. Комісаренка НАМН України»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заступник директора інституту
з наукової роботи
професор, член-кор НАМН України
Олена КОВЗУН
«12» серпня 2025р.

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації 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», що подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина»

Фаховий семінар за участю відділу профілактичної діабетології Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», проведеного 12.08.2025 відповідно до наказу ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України» від 8.08.2025 № 50.

Голова - д.б.н, проф., чл.-кор НАМНУ, заступник директора інституту з наукової роботи, Ковзун О.І.

Секретар – м.н.с. відділу профілактичної діабетології Куліковська Г.В.

Рецензент: д.мед.н., с.н.с., зав. науково-консультативним відділом амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією, заступник директора з наукової роботи клініки, Орленко В.Л.

Рецензент: к.мед.н., ст.н.с., керівник відділу загальної ендокринної патології, Терехова Г.М.

Присутні:

д.мед.н., зав. відділу профілактичної діабетології, заступник голови спеціалізованої вченої ради Д 20558.01 за спеціальністю «ендокринологія», Попова В.В.

д.мед.н., завідувачка консультативно-діагностичним відділенням Черська М.С.

к.б.н., ст.н.с., пров.н.с. фундаментальних та прикладних проблем ендокринології Левчук Н.І.

м.н.с. відділу профілактичної діабетології Куліковська Г.В.

к.мед.н., пров.н.с. науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією Добровінська О.В.

к.б.н., н.с. фундаментальних та прикладних проблем ендокринології Гончар І.В.

д.мед.н., зав. відділу діабетології, голова Комісії з питань біоетики, Соколова Л.К.

д.біол.н., гол.н.с. відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології Пушкарьов В.М.

к.мед.н., вчений секретар інституту, Сологуб Н.В.

медичний директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» Фурманова О.В.

лікар консультативно-діагностичного відділення Павленко О.І.

Всього: 14

докторів наук – 6, у тому числі член-кор. НАМН України - 1

кандидатів наук (докторів філософії) - 5

без наукового ступеня – 3

У тому числі зі спеціальності дисертації, яку обговорювали:

докторів наук – 4

кандидатів наук (докторів філософії) - 3

без наукового ступеня – 2.

Порядок денний:

Обговорення дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії аспірантки відділу профілактичної діабетології Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» 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», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (Ендокринологія).

Науковий керівник д.мед.н., керівник відділу профілактичної діабетології Попова В.В.

СЛУХАЛИ:

Доповідь здобувача аспірантки відділу профілактичної діабетології Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» 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» з викладенням основних положень дисертації.

Згідно з доповіддю були поставлені такі запитання: кількістю 5

1. д.мед.н., завідувачка консультативно-діагностичним відділенням Черська М.С.: Як Ви вважаєте, в чому міститься патогенетичний сенс імуномодуючої дії метформіну у хворих з дебютом ЦД2 в постковідному періоді?

Відповідь: Метформін, як імуномодуючий препарат, діє як на вроджений, так і на адаптивний імунітет. Терапія метформіном у хворих з вперше виявленим ЦД2 в постковідному періоді призводить до нормалізації підвищеної кількості лейкоцитів, нейтрофілів і моноцитів та зниженої кількості лімфоцитів і зменшення індексу запалення ВНЛ. Також монотерапія метформіном призводить до збільшення зниженої відносної та абсолютної кількості CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ та CD56+ Т-клітин, а також зниження рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-17, ФПН- α та збільшення протизапальних протекторних цитокінів ІЛ-2, ІЛ-10. Все це свідчить про зниження як рівня системного хронічного низькоінтенсивного запалення, так і ступеня постковідної імуносупресії, що є потужними проявами імуномодуючого впливу метформіну. Ключовим механізмом дії, завдяки якому можливе впровадження та реалізація терапевтичних ефектів метформіну, є активація AMPK. Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія, що лежать в основі метаболічної складової патогенезу розвитку та дебюту ЦД2, відіграють ключову роль також в маніфестації системного низькоінтенсивного запалення, що є імунною складовою формування вперше виявленого ЦД2, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Непрямий ефект метформіну полягає у зменшенні концентрації інсуліну в крові. Пряма дія метформіну базується на стимуляції AMPK. Подальший запуск внутрішньоклітинних треків залежних від AMPK викликає потужне пригнічення MTOR - основного регулятора транскрипції генів та синтезу білка, а також ініціації росту, проліферації та диференціації клітин. Активація AMPK призводить до гальмування запальних та імунологічних процесів. На сьогоднішній день зібрано значну наукову базу щодо використання метформіну як препарату, що активує AMPK, тобто, як одного з компонентів імуномодуючої та протизапальної терапії. Таким чином, механізм терапевтичної дії метформіну опосередковується активацією AMPK з наступною інгібіцією MTOR, що і зумовлює імуномодуючий та протизапальний вплив метформіну. Інгібування MTOR призводить до пригнічення моноцитарно-макрофагального диференціювання, що в свою чергу, веде до вирівнювання балансу порушеного субпопуляційного стану імунофенотипу лімфоцитів та зниження активації генів, що кодують ряд прозапальних цитокінів, зокрема, ІЛ-6. Особливо потужно ці механізми дії метформіну реалізуються у хворих з дебютом ЦД2 та різним ІМТ в постковідному періоді. Подальше вивчення механізмів дії метформіну є надзвичайно перспективним щодо розвитку нових підходів до профілактики та лікування запальних та імунообумовлених захворювань, до числа яких належить вперше виявлений цукровий діабет 2 типу у хворих з надлишковою масою тіла.

2. к.мед.н., пров.с. Добровінська О.В.: За даними Вашого дослідження, які патогенетичні фактори обумовлюють виникнення нейтрофільозу та моноцитозу у хворих при вперше виявленому ЦД2 в постковідному періоді?

Відповідь: В нашій роботі було встановлено, що для хворих з вперше виявленим ЦД 2 типу в постковідному періоді характерні нейтрофільоз і моноцитоз, що зумовлені, з одного боку, наявністю хронічного системного низькоінтенсивного запалення, яке є підґрунтям для розвитку ЦД2, а з іншого боку, наявністю в анамнезі гострої вірусної інфекції – коронавірусної хвороби. Саме наявність даного патологічного тандемного поєднання цих нозологій і зумовлює виявлені в нашому дослідженні нейтрофільоз та моноцитоз.

3. д.біол.н. головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології Пушкарьов В.М.: За даними Вашого дослідження, якому з досліджуваних Вами цитокінів належить ключове патогенетичне значення в дебюті ЦД2 у хворих в постковідному періоді?

Відповідь: В нашій роботі, встановлено, що ключова роль у патогенезі розвитку вперше виявленого ЦД 2 типу в постковідному періоді належить ІЛ-6 за даними виявлених найвищих рівнів ІЛ-6 серед всіх досліджуваних нами прозапальних цитокінів, що може пояснюватися наявністю цитокінового шлейфу в ранньому періоді після перенесеного COVID-19.

4. д.мед.н., зав. відділу діабетології, голова Комісії з питань біоетики, Соколова Л.К.: Що, на Ваш погляд, зумовлює значне зниження субпопуляцій лімфоцитів у хворих з вперше виявленим ЦД2 з ІМТ понад 25 кг/м^2 в постковідному періоді порівняно з аналогічною групою хворих з дебютом ЦД2 в доковідному періоді, у яких, навпаки, відбувається підвищення вищеназваних показників? Чим зумовлений цей патогенетичний дисонанс?

Відповідь: За даними, отриманими в нашій роботі, у хворих з вперше виявленим ЦД 2 з ІМТ понад 25 кг/м^2 характерні найвагоміші імунологічні зміни на тлі низькоінтенсивного хронічного системного запалення, що пояснюються патогенетичним поєднанням COVID-19 та ЦД2. Таким чином, найбільше зниження субпопуляцій лімфоцитів у даної категорії хворих – це результат поєднання глибоких імунологічних порушень, патогномонічних для постковідного періоду і дебюту ЦД 2 типу.

5. д.б.н, проф., чл.-кор НАМНУ, заступник директора інституту з наукової роботи, Ковзун О.І.: В своїй роботі Ви встановили наявність лімфоцитопенії за даними значного зниження кількості лімфоцитів та більш значне підвищення індексу запалення ВНЛ у хворих з дебютом ЦД2 в постковідному періоді порівняно з аналогічною когортою пацієнтів в доковідному періоді? Як Ви можете пояснити патогенез виявлених Вами імунологічних порушень?

Відповідь: В нашому дослідженні ми встановили наявність лімфоцитопенії, з одного боку, та нейтрофільозу, з іншого, та відповідно підвищення індексу

запалення ВНЛ у хворих з вперше виявленим ЦД 2 типу в постковідному періоді, що зумовлена потужним підсиленням хронічного системного низькоінтенсивного імунообумовленого запалення, з однієї сторони, та імуносупресивним впливом коронавірусної інфекції, з іншої. Останній чинник був відсутній у хворих з дебютом ЦД2 в доковідному періоді, який має каталізуючу дію для системного низькоінтенсивного запалення. В роботі встановлено, що у хворих з дебютом ЦД2 в постковідному періоді на тлі особливо підвищеного рівня нейтрофілів спостерігали більш значну лімфоцитопенію. Саме це порушення співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, при якому підвищується кількість нейтрофілів та знижується кількість лімфоцитів і буде зумовлювати більш значне підвищення індексу ВНЛ в постковідному періоді.

ВИСТУПИЛИ:

Науковий керівник д.мед.н. Попова В.В. з характеристикою наукової зрілості здобувача.

Рецензенти:

1. д.мед.н, Орленко В.Л. надала позитивну оцінку дисертації Гетьман Н.В. 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» із деякими зауваженнями та запитаннями:

Зауваження: Конкретизувати наукову новизну. В огляді можна було б ширше представити міжнародні гайдлайни щодо постковідних станів. Бажано було б надати кореляційний аналіз між досліджуваними показниками та клінічними параметрами (на розсуд дисертанта). Варто було б подати більш детальний аналіз побічних ефектів терапії метформіном. У деяких місцях (розділ 4, 5) можна було б додати порівняльні діаграми для полегшення сприйняття. Суттєвих зауважень до роботи не має.

Запитання:

1. Чим пояснити відмінності в імунофенотипі лімфоцитів у пацієнтів із різним ІМТ?
2. Чому саме інтерлейкіни ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-2, ФНП- α , ІЛ-10, ІЛ-17 були обрані для оцінки цитокінового профілю?

Відповіді:

1. Встановлено, що у пацієнтів із вперше виявленим ЦД2 з нормальною або надлишковою масою тіла спостерігаються виражені зміни в імунофенотипі лімфоцитів, які корелюють з рівнем ІМТ. Дані зміни можна пояснити наявним хронічним низькоінтенсивним запаленням, яке є класичним при вперше виявленому ЦД2, інсулінорезистентністю у хворих з вищим ІМТ та метаболічними змінами в організмі хворої

людини, які супроводжують пацієнтів з надлишковою масою тіла. Додатковий вплив перенесеного COVID-19 підсилює імунну дисрегуляцію, що проявляється зниженням субпопуляцій лімфоцитів.

2. Вибір саме інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-2, ФНП- α , ІЛ-10, ІЛ-17 для оцінки цитокінового профілю в рамках дисертаційної роботи є науково обґрунтованим і клінічно доцільним, враховуючи, що дані цитокіни є ключовими маркерами запалення та імунної дисрегуляції при ЦД2 та постковідному синдромі. Вивчення цих показників дозволяє не лише виявити ступінь імунного дисбалансу залежно від ІМТ, а й оцінити ефективність проведеного лікування метформіном протягом 3 місяців.

Висновок рецензента: Дисертація Гетьман Н.В. є завершеною науково-дослідною роботою, що відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина» (Ендокринологія) та 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 р. № 44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Вона відзначається високим рівнем виконання, має наукову новизну і практичну значущість. Суттєвих зауважень до роботи немає. Рекомендується подати роботу до офіційного захисту в разову спеціалізовану вчену раду на присудження наукового ступеня доктора філософії (PhD).

2. К.мед.н., Терехова Г.М., надала позитивну оцінку дисертації Гетьман Н.В. 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» із деякими зауваженнями та запитаннями:

Зауваження:

1. Вважаю за необхідне дещо змінити редакцію розділу новизни отриманих результатів, з урахуванням конкретизації отриманих даних про клініко-імунологічні механізми дебюту ЦД2 у постковідний період та патогенетичну обґрунтованість застосування при лікуванні цих хворих метформіну, як препарату з потужними властивостями імуномодулятора.
2. Дисертація написана гарною літературною мовою, наявні поодинокі граматичні та стилістичні неточності, які не впливають на загальне позитивне враження від цієї наукової роботи.

Запитання:

1. Створена Вами когорта хворих охоплює доволі широкий віковий інтервал, чи були і які найчастіші кардіо-респіраторні прояви і ускладнення зберігалися у хворих Вашої когорти на тлі постковіду?

2. Яка найбільша тривалість використання метформіну у хворих Вашої когорти і який спектр побічних проявів і ускладнень такого лікування спостерігали?

Відповіді:

1. У створеній когорті пацієнтів, яка дійсно охоплювала достатньо широкий віковий діапазон не було в анамнезі запальних, серцево-судинних, онкологічних чи інших системних захворювань та у постковідному періоді не виявлено стійких кардіо-респіраторних ускладнень.
2. Наша когорта пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 як у доковідному, так і постковідному періодах застосовувала метформін протягом 3 місяців, при цьому побічних реакцій або ускладнень внаслідок його застосування зареєстровано не було.

Висновок рецензента: дисертаційна робота Гетьман Н. В. «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 паспорту спеціальності 222 Медицина (Ендокринологія) та вимогам пп. 6,7,8 Порядку присудження ступеня доктора філософії наукової установи, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. N44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 р. N40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» і може бути представлена до офіційного захисту у разову спеціалізовану вчену раду.

В обговоренні дисертації взяли участь:

д.б.н, проф., чл.-кор НАМНУ, Ковзун О.І.

д.мед.н., с.н.с., Орленко В.Л.

к.мед.н., Терехова Г.М.

д.мед.н., Черська М.С.

к.мед.н., Добровінська О.В.

д.мед.н. Соколова Л.К.

д.б.н., Пушкарьов В.М.

к.мед.н., Сологуб Н.В.

які зазначили, що в дисертаційній роботі Гетьман Наталії Владиславівни для кращого відображення суті даної проблеми потрібно дещо змінити назву роботи, а саме затвердити нову назву дисертаційної роботи, а саме «Клініко-імунологічні показники у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу з надлишковою масою тіла до та після застосування метформіну у постковідний період», проте остання повністю відповідає спеціальності 222 Медицина (Ендокринологія) та вимогам пп.6,7,8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затверджено постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

На підставі доповіді здобувача, відповідей на запитання учасників фахового семінару, виступів рецензентів та їх висновків, наукової дискусії та обговорення дисертації учасниками фахового семінару профільного відділу профілактичної діабетології Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», та відгуку наукового керівника, спільне засідання дійшло до висновку:

ВИСНОВОК

щодо дисертації Гетьман Н.В.

«Клініко-імунологічні показники у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу з надлишковою масою тіла до та після застосування метформіну у постковідний період»

що подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Загальна характеристика здобувача.

Гетьман Наталія Владиславівна 22.02.1996 року народження закінчила Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, отримала повну вищу освіту за спеціальністю «педіатрія» та здобула кваліфікацію лікаря (диплом спеціаліста С18018609, виданий 26 червня 2018 р.). Інтернатуру зі спеціальності «внутрішні хвороби» Наталія Владиславівна проходила на базі кафедри терапії та ревматології НУОЗ імені П.Л. Шупика і Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, 2018-2020 рр. У 2020 р. отримала спеціалізацію зі спеціальності «Внутрішні хвороби» (підстава: сертифікат лікаря-спеціаліста № 00578 від 26 червня 2020 року) і «Ендокринологія» (підстава: сертифікат лікаря-спеціаліста № 07185 від 27 листопада 2020 року).

Працювала на базі Консультативної поліклініки Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, лікарем-терапевтом в ТОВ «Верум Експерт», ТОВ «Медичний центр «Верум». Працює в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України» лікарем-ендокринологом за сумісництвом.

2. Затвердження теми дисертації

Зарахована до аспірантури з відривом від виробництва 01.11.21- 31.10.25 рр. (Підстава: Наказ №106 від 19.10.21 року). Затверджений індивідуальний план на засіданні Вченої ради 15.12.2021 р., протокол № 7.

3. Актуальність теми дисертації

Цукровий діабет став одним із найактуальніших викликів сучасної медицини, демонструючи стійку тенденцію до глобального поширення у світі. Останні десятиліття спостерігають суттєве зростання цукрового діабету (ЦД), що охоплює всі континенти та досягло масштабної епідемії неінфекційного походження, створюючи серйозне навантаження на системи охорони здоров'я. Особливе занепокоєння викликає збільшення випадків захворювань на

цукровий діабет 2 типу (ЦД2), який пов'язаний з малорухливим способом життя, нераціональним харчуванням, метаболічними порушеннями, а також віковими та генетичними чинниками. Україна також демонструє негативну динаміку захворюваності на ЦД, що зумовлює необхідність поглибленого вивчення клініко-імунологічних особливостей перебігу цукрового діабету, з метою підвищення профілактики та лікування цієї нозології. Багато хворих на ЦД2 мають ускладнення, в тому числі серцево-судинні, цереброваскулярні, нефрологічні та офтальмологічні, що значно погіршують якість життя і знижують його тривалість. Передчасна смертність від ускладнень ЦД займає основне місце серед неінфекційних захворювань.

Останні дослідження вказують на те, що ЦД2 супроводжується глибокими порушеннями як вродженого, так і адаптивного імунітету, що створює сприятливе середовище для хронічного низькоградієнтного запалення, яке, згідно з сучасними уявленнями, є ключовою ланкою патогенезу ЦД2.

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) привнесла нові виклики в лікування пацієнтів з ЦД2. Хворі на ЦД2 виявились вразливими до тяжкого перебігу коронавірусної хвороби, що актуалізувало дискусії щодо вибору тактики лікування хворих, як під час самого захворювання на COVID-19, так і в постковідному періоді. Хоча загальна популяція хворих на ЦД2 не демонструє підвищеної схильності до зараження вірусом SARS CoV-2, відомо, що на тлі поганого глікемічного контролю у хворих на ЦД2 імунна відповідь на вірус значуще порушується. Зміни цитокінового профілю, дисфункція Т-клітин і макрофагів можуть зберігатись навіть після клінічного одужання. Вплив COVID-19 на β -клітини, а також можливе посилення імуносупресії в постковідному періоді, наразі залишаються недостатньо вивченими.

Зростає зацікавленість науковців і до терапевтичних підходів, які враховують як метаболічні, так і імунологічні особливості перебігу вперше виявленого ЦД2 після перенесеної коронавірусної хвороби. Одним з таких підходів є застосування метформіну – препарату першої лінії цукрознижувальної терапії, що також має протизапальні та імуномодуючі ефекти. Попри широке застосування метформіну у світі, механізми його дії на імунну систему людини на тепер залишаються недостатньо вивчені. Наявні літературні дані свідчать, що метформін може сприяти зниженню рівнів прозапальних цитокінів. Це дозволяє сприймати його не лише, як засіб для контролю рівня глюкози в крові, а і як важливий компонент регуляції імунної системи у хворих на ЦД2. Є припущення про здатність метформіну впливати на перебіг захворювання у пацієнтів з ЦД2 після COVID-19 завдяки його протизапальним та імуномодуючим ефектам.

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

Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідницьких 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.).

5. Мета та завдання дослідження.

Мета дослідження: 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.

Завдання дослідження:

- Дослідити стан вуглеводного (глікемічний профіль, глікозильований гемоглобін) та ліпідного обмінів на етапах розвитку цукрового діабету у хворих з дебютом ЦД2 з нормальною та надлишковою масою тіла в постковідному періоді до та після терапії метформіном.
- Визначити кількість лейкоцитів і лейкоцитарний склад крові за допомогою гематологічного аналізатора, а також одночасно у мазках крові у хворих з дебютом ЦД2 з нормальною та надлишковою масою тіла в постковідному періоді до та після терапії метформіном
- Визначити індекс запалення ВНЛ як маркера низькоінтенсивного хронічного запального процесу у пацієнтів з дебютом ЦД2 та нормальною і надлишковою масою тіла в постковідному періоді до та після терапії метформіном.
- Визначити імунофенотип лімфоцитів у ПК: CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD56+ Т-клітин у пацієнтів з дебютом ЦД2 та нормальною і надлишковою масою тіла після перенесеного COVID-19 до та після терапії метформіном.
- Визначити концентрації про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17, ФНП- α) у сироватці ПК імуноферментним методом ELISA у хворих на вперше виявлений ЦД2 з нормальною та надлишковою масою тіла після перенесеної коронавірусної інфекції до та після терапії метформіном.
- Виявити взаємозв'язки між показниками вуглеводного, ліпідного обміну та основними імунологічними показниками природного і адаптивного імунітету у хворих з дебютом ЦД2 з нормальною та надлишковою масою тіла у постковідний період та на тлі терапії метформіном.
- Оцінити динаміку основних клініко-лабораторних показників, що характеризують стани вуглеводного, ліпідного обмінів, а також імунологічного і прозапального стану на тлі терапії метформіном у хворих на вперше виявлений ЦД2 з нормальною та надлишковою масою тіла після перенесеного коронавірусного захворювання.

6. Наукові положення, розроблені особисто здобувачем, та їх новизна

- Вперше встановлено, що для хворих з дебютом ЦД2 з 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 вірогідно 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 після перенесеного коронавірусного захворювання, яке слугує патофізіологічним фундаментом дебюту ЦД2 у хворих з нормальною та надлишковою масою тіла в постковідному періоді. Виявлені зміни можуть слугувати маркерами зміненого стану вродженого імунітету у хворих з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла в постковідний період.

- Вперше встановлено, що максимально високі рівні лейкоцитозу, нейтрофіліозу, моноцитозу, значення індексу ВНЛ та значна лімфоцитопенія відзначалися у групі хворих з дебютом ЦД2 та $IMT \geq 25,0$ kg/m^2 в постковідний період порівняно з групою хворих з вперше виявленим ЦД2 та $IMT \geq 25,0$ kg/m^2 в передковідний період та порівняно з хворими з вперше виявленим ЦД2 та $IMT \leq 24,9$ kg/m^2 в постковідному періоді. Тобто у хворих з дебютом ЦД2 та $IMT \geq 25,0$ kg/m^2 в постковідному періоді найбільш яскраво відбиваються зміни в лейкоцитарному складі залежно від значень ІМТ, які є результатом сумарного впливу системних імунологічних порушень, що відбуваються під час коронавірусного захворювання та зберігаються в постковідному періоді й при нашаруванні низькоінтенсивного хронічного запалення при дебюті ЦД2.
- Вперше визначено, що у нормоглікемічних людей з $IMT \geq 25,0$ kg/m^2 в постковідному періоді відзначалось найбільш значне вірогідне підвищення загальної кількості лейкоцитів за рахунок вірогідного збільшення абсолютної кількості нейтрофілів, моноцитів та індексу ВНЛ порівняно як з нормоглікемічними людьми з $IMT \leq 24,9$ kg/m^2 в постковідному періоді, так і з нормоглікемічними людьми з $IMT \leq 24,9$ kg/m^2 та $IMT \geq 25,0$ kg/m^2 в доковідний період, що свідчить про системний запальний вплив надлишкової маси тіла в постковідному періоді. Подібні зміни лейкоцитарного складу, що були виявлені у хворих з дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковідному періоді, але менш значні, були виявлені і у нормоглікемічних людей з різним ІМТ в постковідному періоді та були зовсім відсутні у нормоглікемічних людей з різним ІМТ в доковідний період, що свідчить про ключове значення зміненого стану імунітету в патогенезі дебюту ЦД2 у хворих з різним ІМТ після перенесеного коронавірусного захворювання,
- Вперше виявлено при проведенні проточно-цитометричного дослідження стану імунофенотипу лімфоцитів крові (CD3+, CD4+, CD8+, CD20 і CD56+ Т-клітини), що для хворих з вперше виявленим ЦД2 у

постковідний період характерне вірогідне зниження більшості субпопуляцій лімфоцитів порівняно з хворими із вперше виявленим ЦД2 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 клітинного імунітету, що найбільш ушкоджений при дебюті ЦД2 на тлі перенесеного коронавірусного захворювання.

- Вперше виявлено в когорті хворих з вперше діагностованим ЦД2 з різним ІМТ в постковідний період прогресуюче зниження всіх субпопуляцій лімфоцитів на тлі різко збільшених показників лейкоцитозу, нейтрофіліозу, моноцитозу, індексу запалення ВНЛ та лімфоцитопенії, що може пояснювати високий рівень запалення в поєднанні зі зниженням імунофенотипу лімфоцитів у хворих з дебютом ЦД2 та різним ІМТ в постковідний період. Поясненням цих процесів може бути те, що у хворих з дебютом ЦД2 в постковідний період відбувається нашарування запальних процесів на вже наявне системне низькоградієнтне запалення з приєднанням імуносупресивного стану, притаманному постковідному періоду.
- Вперше показано, що у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 з надлишковою масою тіла у постковідний період визначається максимальне підвищення вмісту прозапальних цитокінів - ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-17, ФНП- α та найсуттєвіше зниження протекторних цитокінів ІЛ-2, ІЛ-10 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 запальної складової в імунологічному статусі у хворих з дебютом ЦД2 у постковідний період.
- Вперше визначено поєднаний терапевтичний протизапальний та імуномодулюючий вплив метформіну у хворих з дебютом ЦД2 з нормальною та надлишковою масою тіла в постковідний період, а саме - нормалізація лейкоцитарного складу крові, імунофенотипу лімфоцитів крові, та відновлення балансу про- та протизапальних цитокінів до відповідних значень у нормоглікемічних осіб з різним ІМТ в постковідному стані.
- Вперше встановлені на підставі виявлених поєднаних дисрегуляторних змін вродженого та адаптивного імунітету і системного низькоінтенсивного запалення у хворих з вперше виявленим ЦД2 з нормальною і надлишковою масою тіла на тлі перенесеного коронавірусного захворювання основні клініко-імунологічні механізми дебюту ЦД2 у постковідний період та доведено патогенетичну обґрунтованість застосування метформіну як лікарського засобу з потужними властивостями імуномодулятора при визначенні терапевтичних стратегій у хворих з дебютом ЦД2 з нормальною та надлишковою вагою у постковідний період.

7. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Використання результатів роботи.

Аналіз результатів комплексного дослідження дозволив оптимізувати діагностику та лікування пацієнтів з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла після перенесеної коронавірусної інфекції.

Результати дослідження впроваджено у Відділі профілактичної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; у Науково-консультативному відділі амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринними захворюваннями, відділенні денного стаціонару, науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією; Відділі діабетології; у Відділенні: «Стаціонар денного перебування».

8. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Дисертаційна робота виконана на базі відділу профілактичної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (керівник – доктор медичних наук В.В. Попова). Дослідження відповідає засадам 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). Пацієнти, які проходили обстеження та лікування, були поінформовані про можливість використання їхньої клінічної інформації для наукових цілей та дали згоду. Дослідження було сплановане з дотриманням принципів конфіденційності, поваги до особистості пацієнта, концепції інформованої згоди, а також з урахуванням співвідношення користі та ризиків. Перед початком обстеження кожен пацієнт надав письмову згоду на участь у дослідженні та використання зібраних даних. Крім того, пацієнтам було надано чутку інформацію щодо мети та методів дослідження, можливих переваг і дискомфорт, що можуть виникнути під час діагностики та лікування.

До дослідження включено 190 пацієнтів, 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. Групи були з рівномірним гендерним розподілом і не мали в анамнезі серцево-судинних, онкологічних та інших системних і запальних захворювань. З них – 22 хворих на ЦД2 та ІМТ до $24,9 \text{ кг/м}^2$, 27 хворих з ІМТ до $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ після перенесеного COVID-19, 23 нормоглікемічні особи з ІМТ до $24,9 \text{ кг/м}^2$ та 25 осіб з ІМТ $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ після перенесеного COVID-19. Також у дослідження були включені 25 хворих з вперше виявленим ЦД2 та ІМТ до $24,9 \text{ кг/м}^2$ і 23 хворих з вперше виявленим ЦД2 та ІМТ $25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ без перенесеного COVID-19. Досліджували також 21 нормоглікемічну особу з ІМТ до $24,9 \text{ кг/м}^2$ та 24 здорових осіб з ІМТ $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ без перенесеного COVID-19.

Всі лабораторні дослідження були проведені на базі клініко-діагностичної лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», норми визначали згідно з рекомендаціями виробників діагностичних тест-систем.

Застосовані сучасні та адекватні методи дослідження, що відповідають меті та завданням роботи, а саме - загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, інструментальні, імуноферментні методи, методи проточної цитометрії із застосуванням лазерного цитофлуориметра FACStar plus ("Becton Dickinson", США), статистичні.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статичного розрахунку за програмою Libre Office Calc.

9. Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи були представлені у доповідях в рамках Науково-освітнього проекту «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).

10. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та особистий внесок у них автора

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

11. Список робіт, опублікованих за темою дисертації (за вимогами, викладеними та конкретний внесок здобувача

Статті

В журналах категорії А

1. Попова В.В., Гетьман Н.В., Лабанець Я.І., Куліковська Г.В., Фурманова О.В., Зак К.П.. Механізм дії та особливості застосування холекальциферолу в дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1-го типу. Ендокринологія. 2023;28(1):36-50. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.36. (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, написання та оформлення статті).

2. Попова В.В., Гетьман Н.В., Лабанець Я.І., Куліковська Г.В., Фурманова О.В.. Лейкоцитарний склад крові та індекс запалення ВНЛ (відношення нейтрофілів до лімфоцитів) у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу з різним індексом маси тіла на тлі постковіду. Ендокринологія. 2024;29(3):269-82. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-

3.269. (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, написання та оформлення статті).

3. Тронько М.Д., Ковзун О.І., Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І., Попова В.В., Гетьман Н.В., Пушкарьов В.В.. Ліпідний профіль та рівні С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 у хворих на цукровий діабет у пізньому постковідному періоді. Ендокринологія. 2024;29(4):310–16. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.310. (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, написання, оформлення, редагування тексту та переклад).

4. Попова В.В., Гетьман Н.В., Лабанець Я.І., Куліковська Г.В., Лавріненко О.Е., Фурманова О.В., Ковзун О.І., Тронько М.Д. Стан імунотипу лімфоцитів крові у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу у постковідному періоді. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025;21(1): 43–9. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.1.2025.1490>. (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, написання та оформлення статті).

12. Особистий внесок дисертанта в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Дисертаційна робота є особистою працею автора, який виконав патентно-інформаційний пошук. Спільно з науковим керівником обрали тему дисертаційного дослідження та спланували його виконання. Дисертант виконав аналітичний огляд літератури, визначив актуальність, мету та завдання дослідження, дизайн дослідження, виконав підбір і визначив клінічні групи хворих для обстеження, зібрав всі результати лабораторних досліджень, провів статистичну обробку даних та аналіз отриманих результатів, написав та оформив текст дисертаційної роботи. Разом з керівником сформулювали висновки та практичні рекомендації. За матеріалами дисертаційної роботи дисертантом опубліковано 4 наукові статті.

13. Спеціальність, якій відповідає дисертація

222 Медицина (Ендокринологія)

14. Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертації

Біоетична експертиза проведена. Комісія з питань біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» вважає, що матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії, виконаної аспіранткою відділу профілактичної діабетології Гетьман Наталії Владиславівни на тему «Клініко-імунотипові показники у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу з надлишковою масою тіла до та після застосування метформіну у постковідний період» набрані із дотриманням етичних принципів при проведенні наукових досліджень.

Дослідження Гетьман Н.В. вважати такими, що не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятою Генеральною Асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної Ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р) та законам України.

15.Результати метрологічної експертизи

Була проведена метрологічна експертиза засобів виміру що використовувалися при виконанні дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії 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». Дисертація виконувалася на повіреному обладнанні, яке знаходиться в робочому стані. Повірка проводиться згідно графіка.

16.Оцінка мови та стилю дисертації

Мова та стиль роботи відповідають загальним вимогам написання дисертаційних робіт.

17. Перевірка на антиплагіат

За результатами перевірки матеріалів дисертації аспірантки відділу профілактичної діабетології Гетьман Н.В. 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» за спеціальністю 222 Медицина (Ендокринологія) на засіданні комісії від 04.08.2025 року постановили: текст представлених матеріалів дисертаційної роботи є оригінальним: всі текстові співпадіння мають відповідні посилання на першоджерело, що міститься в списку використаних джерел; робота не містить ніяких маніпуляцій з алфавітом, зміни букв, прихованого тексту тощо.

18. Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії 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 р. № 44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

Робота відповідає даним вимогам.

ПОСТАНОВИЛИ:

Затвердити нову назву дисертаційної роботи, а саме «Клініко-імунологічні показники у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу з надлишковою масою тіла до та після застосування метформіну у постковідний період» та рекомендувати дисертацію Гетьман Наталії Владиславівни до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» у разовій спеціалізованій вченій раді.

Результати голосування:

«За» - 14,

«Проти» - 0,

«Утримались» - 0.

Головуючий на засіданні

фахового семінару,

д-р біол. н., чл.-кор НАМНУ,

заступник директора

з наукової роботи

Олена КОВЗУН

Рецензент,

к. мед. н., старш. наук. співроб.,

керівник відділу загальної

ендокринної патології

Галина ТЕРЕХОВА

Рецензент,

д.мед.н., зав. науково-консультивного

відділу амбулаторно-профілактичної

допомоги хворим з ендокринною

патологією, заступник директора

з наукової роботи клініки

Валерія ОРЛЕНКО

Секретар фахового семінару,

м.н.с.

Ганна КУЛІКОВСЬКА

12 серпня 2025 року