

ВІДГУК

офіційного опонента, заступника директора з наукових питань ДНП «Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України», доктора медичних наук, професора Юзвенко Тетяни Юріївни 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 імені 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)

1. Актуальність теми дисертації

Дисертаційна робота Гетьман Н.В. присвячена надзвичайно актуальній темі – вивченню клініко-імунологічних порушень у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу в постковідному періоді. Цукровий діабет 2 типу сьогодні є однією з найсерйозніших медико-соціальних проблем сучасності. Він становить переважну більшість випадків серед усіх форм діабету та характеризується постійним і стрімким зростанням захворюваності. Прогнозується, що в найближчі десятиліття ця цифра сягне майже 800 мільйонів, що свідчить про глобальний характер проблеми.

Важливим патогенетичним механізмом ЦД2 є системне низькоінтенсивне запалення, що формується на тлі дисбалансу вродженого та адаптивного імунітету. Це відкриває перспективи для дослідження імунологічних чинників у розвитку хвороби та обґрунтовує пошук терапевтичних підходів, спрямованих не лише на контроль рівня глюкози, а й на регуляцію імунної відповіді.

Пандемія COVID-19 посилила актуальність цієї проблематики. Пацієнти з ЦД2 виявилися особливо вразливими до тяжких форм перебігу інфекції, що пояснюється поєднанням гіперглікемії з імунною дисфункцією та навіть після одужання зберігаються зміни в імунній системі. В умовах таких викликів особливого значення набуває пошук терапевтичних рішень, здатних

поєднувати цукрознижуючий ефект із впливом на імунні механізми у таких пацієнтів. Саме таким є метформін, який посідає провідне місце в сучасних схемах лікування ЦД2, вирізняється не лише цукрознижувальною активністю, але й здатністю зменшувати запалення та модулювати імунну відповідь.

Не викликає сумніву, що дослідження має вагоме значення для клінічної ендокринології, імунології та внутрішньої медицини, а також безпосередній прикладний потенціал.

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

У дисертаційному дослідженні представлено результати, які мають принципово новий характер для клінічної та імунологічної характеристики цукрового діабету 2 типу у постковідний період. Автору вдалося довести, що у пацієнтів з вперше діагностованим цукровим діабетом 2 типу і різним ІМТ після перенесеної коронавірусної інфекції відбуваються істотні зміни у імунному статусі хворих, що відрізняє їх як від груп хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу доковідного періоду, так і від нормоглікемічних осіб. Автором виявлено взаємозв'язки між показниками вуглеводного, ліпідного обмінів та основними імунологічними параметрами

природного й адаптивного імунітету у пацієнтів з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла у постковідному періоді до та на тлі терапії метформіном. Виявлено закономірності змін лейкоцитарної формули, що підтверджують взаємопосилюючий вплив надлишкової маси тіла, хронічного низькоінтенсивного запалення та наслідків перенесеної коронавірусної інфекції на імунологічний стан. Оцінено динаміку основних клініко-лабораторних показників, що характеризують стани вуглеводного, ліпідного обмінів та імунологічний і прозапальний стани на тлі терапії метформіном у пацієнтів із дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла. Також було доведено нормалізуючий вплив метформіну на показники лейкоцитарної формули, що підтверджує його значення не лише як цукрознижувального, а й як імуномодуючого препарату.

4. Практичне значення отриманих результатів

Результати дослідження мають суттєве значення для практичної медицини, оскільки дозволяють глибше зрозуміти особливості перебігу цукрового діабету 2 типу у постковідний період. Встановлені імунологічні та клінічні закономірності можуть бути використані для вдосконалення діагностики, прогнозування перебігу захворювання та визначення груп ризику серед пацієнтів із вперше діагностованим ЦД2. Виявлені зміни у лейкоцитарному складі крові можуть використовуватись як додаткові маркери ранньої діагностики та моніторингу дебюту ЦД2 після перенесеної коронавірусної інфекції, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла.

Отримані дані створюють підґрунтя для індивідуалізації підходів до лікування та моніторингу хворих, зокрема з урахуванням маси тіла та перенесеної коронавірусної інфекції. Практичну цінність становить підтверджений у дослідженні додатковий імуномодуючий та протизапальний ефект метформіну, що відкриває можливості для його ширшого застосування у пацієнтів з ЦД2 у постковідний період. Визначення характерних змін у лейкоцитарній формулі може слугувати простим і

доступним інструментом для оцінки системного запалення, що має важливе значення у виборі терапевтичної тактики.

Застосування результатів роботи у практиці дозволяє не лише підвищити ефективність терапії, а й оптимізувати профілактику ускладнень, що робить дослідження важливим для розробки сучасних клінічних алгоритмів та стандартів медичної допомоги.

5. Обґрунтованість та вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій

Ступінь обґрунтованості та достовірність виконаних досліджень підтверджується достатньою кількістю обстежених хворих. У когорті, що була сформована перед дослідженням було включено 190 пацієнтів, з них 49 пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2 типу, які мали в анамнезі COVID-19, також додатково розподілених в залежності від ІМТ, та 48 пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2 типу, які не мали в анамнезі COVID-19, з розподілом за ІМТ, а також 45 нормоглікемічних осіб, які хворіли на коронавірусну хворобу та 48 нормоглікемічних осіб, які не хворіли на коронавірусну хворобу, які подібно до хворих з дебютом ЦД2 були розподілені за ІМТ на групи з нормальною та надлишковою масою тіла. Вік хворих становив 40-73 років. Такий підхід дав змогу коректно порівняти отримані результати та простежити відмінності між групами залежно від наявності перенесеного COVID-19 та індексу маси тіла.

Автором використано широкий арсенал сучасних клініко-лабораторних, імунологічних та статистичних методів, які взаємодоповнюють один одного та дозволяють отримати об'єктивні результати.

Особливу увагу приділено аналізу змін у лейкоцитарному складі крові, імунофенотипі лімфоцитів та цитокіновому профілі, що забезпечило багатовимірний підхід до оцінки стану імунної системи. Використання проточної цитометрії, стандартизованих лабораторних методів і статистично значущих критеріїв вірогідності ($p < 0,05$; $p < 0,001$) підтверджує достовірність

встановлених закономірностей. Застосовані статистичні методи обробки даних відповідають сучасним вимогам, що виключає випадковість отриманих результатів і підсилює їх доказовість.

Висновки, сформульовані дисертантом, логічно впливають із наведених даних і відповідають поставленим завданням. Вони послідовно підтверджуються як результатами клінічного обстеження пацієнтів, так і лабораторно-імунологічними дослідженнями. Виявлені закономірності змін лейкоцитарної формули, субпопуляцій лімфоцитів та рівнів цитокінів у поєднанні з клінічними проявами є взаємопов'язаними та взаємодоповнюючими, що свідчить про системний підхід до аналізу проблеми.

Практичні рекомендації, запропоновані в роботі, ґрунтуються на переконливих результатах і мають реальне застосування у клінічній практиці. Доведено, що рутинні показники периферичної крові можуть бути використані для ранньої діагностики та моніторингу перебігу ЦД2 у пацієнтів в постковідному періоді. Крім того, обґрунтовано доцільність використання метформіну як препарату, що поєднує цукрознижуючий та імуномодулюючий ефекти.

Таким чином, наукові положення, висновки і рекомендації дисертації є послідовно вивіреними, підтвердженими достатньою кількістю клінічного та лабораторного матеріалу, отримані із застосуванням коректних методів дослідження та статистичної обробки, що забезпечує їх надійність і високу доказову цінність.

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

Наукові положення, висновки та рекомендації дисертаційного дослідження висвітлено у відповідних наукових публікаціях, підготовлених за його матеріалами. Загалом опубліковано 4 статті в наукових фахових виданнях України, які включені до міжнародної наукометричної бази Scopus.

Основні результати дослідження були представлені 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).

При аналізі дисертаційної роботи не виявлено випадків академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації даних. Окремі збіги з власними науковими публікаціями автора є правомірними, а всі використані джерела належним чином оформлені відповідно до академічних стандартів.

7. Оцінка структури, змісту та обсягу дисертаційної роботи

Дисертаційне дослідження має класичну та впорядковану структуру й включає анотацію, вступ, огляд літературних джерел, опис матеріалів і методів досліджень, чотири розділи з результатами авторських напрацювань, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки та перелік використаної літератури (354 посилань, більшість з яких латиницею). Дисертаційне дослідження представлене державною мовою у класичному академічному стилі на 227 сторінках (185 сторінок основного тексту) та ілюстроване 48 графічними матеріалами та 14 таблицями.

Усі наведені розділи дисертації оформлені логічно, послідовно, з дотриманням наукового стилю написання. Рисунки та таблиці відображають статистичні дані проведених досліджень.

Тема роботи є актуальною. Мета дисертаційного дослідження чітко виходить з назви роботи. Завдання поставлені чітко, а їх вирішення в ході

роботи досягають поставленої мети. Висновки лаконічні, відповідають суті кожного розділу.

В анотації описано дизайн дослідження, коротко представлені результати відповідно до розділів дисертації.

У вступі висвітлена актуальність, об'єкт і предмет дослідження, мета та завдання, особистий внесок здобувача, список опублікованих праць та апробацій.

Перший розділ містить огляд літератури та складається з двох підрозділів обґрунтовує необхідність виконаного дослідження. Наведено ґрунтовний аналіз сучасних даних щодо патогенезу ЦД2, ролі вродженого й адаптивного імунітету, низькоінтенсивного запалення та впливу COVID-19 на перебіг метаболічних порушень. Окрему увагу приділено плеiotропним ефектам метформіну, зокрема його імуномодуючим і протизапальним властивостям. Літературний огляд добре систематизований і створює наукову базу для власних досліджень. Перший розділ має структуру, що загалом відповідає розділам дисертації.

Другий розділ дисертаційної роботи містить дизайн клінічного дослідження, його матеріали та методи, характеристику пацієнтів, методи обстеження, критерії включення/виключення, використані лабораторні та інструментальні методики, включно з проточною цитометрією, представлені статистичні методи аналізу отриманих результатів, все наведене методологічно обґрунтовано.

В третьому розділі «Лейкоцитарний склад крові у периферичній крові хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу з надлишковою масою тіла в постковідний період» проаналізовані зміни в лейкоцитарному складі крові у хворих з дебютом цукрового діабету 2 типу після перенесеної коронавірусної хвороби, в порівнянні з хворими з дебютом цукрового діабету 2 типу без перенесеної коронавірусної хвороби, а також групами пацієнтів без порушень вуглеводного обміну з коронавірусною хворобою в анамнезі та ті пацієнти, які такою інфекцією не хворіли. Здобувачем показано, що у хворих

з дебютом ЦД2 у постковідний період наявні виражений лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз, лімфоцитопенія та підвищення індексу ВНЛ. Особливо значущі ці зміни у пацієнтів із надлишковою масою тіла. Отримані результати переконливо свідчать про активацію системного запалення та підтверджують його роль як ключового фактору у маніфестації ЦД2 після COVID-19. Здобувачем надано якісну інтерпретацію виявлених закономірностей, що є важливим внеском у сучасну діабетологію.

Четвертий розділ «Вміст лімфоцитів різного імунофенотипу у периферичній крові хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу та надлишковою масою тіла в постковідний період» присвячений дослідженню імунофенотипу лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD20 і CD56+ Т-клітини) за допомогою використання проточно-цитометричного методу. У межах розділу встановлено суттєве зниження субпопуляцій Т-лімфоцитів у хворих з дебютом ЦД2 у постковідний період порівняно з хворими з дебютом ЦД2 доковідного періоду та здоровими особами доковідного та постковідного періодів. Такі результати підтверджують стан імунної дисфункції та імуносупресії, що накладається на вже наявне низькоінтенсивне запалення при ЦД2. Здобувач вірно інтерпретує отримані дані як один з ключових механізмів патогенезу.

В п'ятому 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» продемонстровано підвищення прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-17, ФНП- α) та зниження протизапальних (ІЛ-2, ІЛ-10) у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу після перенесеного COVID-19 в порівнянні з іншими групами обстежених пацієнтів. Здобувач показав, що саме у пацієнтів з надлишковою масою тіла ці зміни найбільш виражені, що підтверджує роль зайвої ваги як фактора, що поглиблює постковідні імунні порушення. Розділ відзначається глибоким аналізом і коректним використанням сучасних методів дослідження.

Шостий розділ «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» присвячений аналізу впливу метформіну на ключові імунологічні та запальні показники у пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу з нормальною та надлишковою масою тіла в постковідний період. Дослідження засвідчило, що під дією терапії метформіном відбувається суттєве зниження рівня системного запалення, що проявляється у нормалізації лейкоцитарного складу крові, зменшенні лейкоцитозу, нейтрофілії та моноцитозу, а також у зростанні кількості лімфоцитів. Особливо важливим є зниження індексу ВНЛ, що є інтегральним маркером запального процесу. Крім цього, метформін сприяв відновленню балансу субпопуляцій лімфоцитів. Паралельно виявлено нормалізацію цитокінового профілю: зниження концентрацій прозапальних цитокінів та підвищення рівнів протизапальних. Таким чином, метформін проявив не лише відомий цукрознижувальний ефект, але й продемонстрував здатність регулювати імунні реакції та зменшувати інтенсивність низькоінтенсивного запалення. Таким чином, доведено не лише класичну цукрознижувальну, але й імуномодулюючу та протизапальну дію препарату, що має вагоме теоретичне й практичне значення.

У сьомому розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» здобувач узагальнив результати проведених досліджень і сформував цілісне бачення патогенезу дебюту цукрового діабету 2-го типу у постковідний період. На підставі комплексного аналізу було зроблено висновок, що ключову роль у розвитку діабету після перенесеної коронавірусної інфекції відіграють поєднані імунні порушення: активація системного запалення, зміни лейкоцитарного складу крові, дисбаланс субпопуляцій лімфоцитів та цитокінова дизрегуляція. Особливо значущими ці процеси є у пацієнтів з надлишковою масою тіла, що підтверджує їхню більшу вразливість до несприятливих наслідків COVID-19. Аналіз результатів показав, що

постковідний період характеризується поєднанням хронічного низькоінтенсивного запалення та імуносупресії, що створює умови для маніфестації ЦД2. Здобувач обґрунтував, що саме на тлі цих процесів метформін реалізує свій терапевтичний потенціал. Препарат сприяє відновленню рівноваги між про- та протизапальними факторами, покращує функціональний стан клітинного імунітету та знижує інтенсивність системного запалення. Таким чином, узагальнення досліджень доводить, що метформін є не лише ефективним цукрознижувальним засобом, а й препаратом із вираженим імуномодуючим ефектом, що має патогенетичне підґрунтя для застосування у хворих з дебютом ЦД2 після перенесеного COVID-19. Отримані дані мають важливе практичне значення для оптимізації лікування, вдосконалення терапевтичних стратегій і підвищення ефективності контролю захворювання у цієї складної категорії пацієнтів.

8. Висновки сформульовані в дисертаційній роботі, мають чіткий логічний зв'язок із поставленими завданнями та структурою проведеного дослідження. Вони відображають основні здобутки роботи, базуються на достовірних емпіричних даних і аналітичному узагальненні результатів. Обґрунтованість, наукова новизна та практична значущість викладених положень не викликають сумнівів і свідчать про високий рівень завершеності та внутрішньої цілісності наукового дослідження.

9. Практичні рекомендації подані в дисертаційному дослідженні, відзначаються чіткістю та прикладним характером. Вони ґрунтуються на отриманих клініко-імунологічних результатах і можуть бути використані в роботі лікарів-ендокринологів та сімейних лікарів для покращення діагностики та ведення пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу у постковідний період. Запропоновані підходи дозволяють оптимізувати терапію з урахуванням не лише метаболічних, а й імунологічних змін, що

значно підвищує ефективність лікування та профілактики ускладнень. Загалом дисертація написана на відповідному науковому рівні.

Здобувач демонструє свою обізнаність в темі, аргументує представлені результати. Зустрічаються окремі орфографічні, пунктуаційні та стилістичні помилки. Але всі зауваження не носять принципового характеру і не впливають на зміст роботи.

У рамках наукової дискусії хотілось би почути від здобувача відповіді на такі **запитання**:

1. Чи проводили Ви дослідження клініко-імунологічних показників у хворих з дебютом ЦД2, які мали в анамнезі перенесений COVID-19 більше року тому?

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

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 завершеним самостійним дослідженням, яке має вагомому наукову новизну та практичне значення. Представлена робота забезпечує як наукове підґрунтя, так і практичне вирішення завдання щодо оптимізації ведення пацієнтів із вперше діагностованим цукровим діабетом 2-го типу після перенесеної коронавірусної інфекції шляхом обґрунтування доцільності застосування метформіну як препарату з імуномодуючим ефектом.

У роботі сформульовано достовірні, логічно викладені та послідовні висновки і практичні рекомендації, які спираються на сучасну доказову базу. Поставлену мету досягнуто в повному обсязі, усі завдання реалізовано. Положення, що виносяться на захист, ґрунтуються на результатах

оригінального дослідження, а їх наукова й прикладна цінність підтверджується відповідними публікаціями, які повністю відображають зміст дисертації.

За методологічним рівнем, змістом, актуальністю, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень, висновків, теоретичним і практичним значенням дисертаційна робота Гетьман Наталії Владиславівни 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».

Гетьман Н.В. має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктор філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація 14.01.14 «Ендокринологія».

Офіційний опонент,

заступник директора з наукових питань
ДНП «Український науково-практичний
центр ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин
Міністерства охорони здоров'я України»
доктор медичних наук, професор

Тетяна ЮЗВЕНКО

Тетяна Юзвенко

С. М. Маркович

СТАРШИЙ ІНСПЕКТОР
З КАДРІВ

