

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

«27» березня 2024

ВИСНОВОК

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

Витяг з протоколу від 27.03.2024 № 1
фахового семінару за участю відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», проведеного 27.03.2024 відповідно до наказу ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» від 27.03.2024 № 1.

Голова - Орленко Валерія Леонідівна, заступник директора з наукової роботи клініки, д.м.н.

Секретар - Ковальчук Алла Володимирівна, провідний науковий співробітник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, к.м.н.

Присутні:

Ковзун Олена Ігорівна, заступник директора з наукової роботи інституту, д.б.н., професор, член-кор. НАМН України

Попова Вікторія Василівна, завідувачка відділу профілактичної діабетології, д.м.н.

Соколова Любов Костянтинівна, завідувачка відділу діабетології, д.м.н.

Лучицький Віталій Євгенович, завідувач відділу репродуктивної ендокринології, д.м.н.

Зінич Олеся Вадимівна, завідувачка відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, д.м.н.

Кушнарєва Наталія Миколаївна, старший науковий співробітник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, к.м.н.

Ховака Віталій Васильович, провідний науковий співробітник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, к.м.н.

Шупрович Анжела Анатоліївна, старший науковий співробітник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, к.б.н.

Прибила Ольга Володимирівна, молодший науковий співробітник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, доктор філософії.

Сологуб Нелля Віталіївна, учений секретар, к.м.н.

Всього:

докторів наук – 6

кандидатів наук (докторів філософії) – 6

У тому числі зі спеціальності дисертації, яку обговорювали:
докторів наук – 5
кандидатів наук (докторів філософії) – 5

Порядок денний:

Обговорення дисертації здобувача ступеня доктора філософії молодшого наукового співробітника відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України Шишкань-Шишової Катерини Олександрівни на тему:

«Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від функціонального стану кишківника та фенотипових особливостей хворих на цукровий діабет 2 типу», поданої на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (Ендокринологія).

Науковий керівник ЗНИЧ Олеся Вадимівна, д.мед.н., керівник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології.

СЛУХАЛИ:

Доповідь здобувача відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» Шишкань-Шишової Катерини Олександрівни на тему: *«Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від функціонального стану кишківника та фенотипових особливостей хворих на цукровий діабет 2 типу»*, з викладенням основних положень дисертації.

По доповіді були поставлені такі запитання:

1. Ковзун О.І., заступник директора з наукової роботи інституту, д.б.н., професор, член-кор. НАМН України:

– Чому визначались саме рівні оцтової, пропіонової та масляної коротколанцюгових жирних кислот?

Відповідь:

1. Коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) можна розглядати як біохімічний маркер змін мікроекології кишківника, адже визначення конкретного виду КЛЖК дозволяє проводити комплексну оцінку функціонального стану кишкової мікрофлори. Оцтова, пропіонова та масляна кислоти зменшують запальні процеси кишківника, підвищують синтез муцину, захисного слизу кишківника, чинять антипроліферативну дію, стимулюють регенерацію кишкового епітелію, беруть участь в зниженні синтезу холестерину в печінці, регулюють метаболізм глюкози шляхом глюконеогенезу, взаємодіють з рецепторами клітинної поверхні та з епітеліальним та підслизовим шарами товстої кишки, впливаючи тим самим на ожиріння та контроль діабету. В імунних клітинах зв'язування КЛЖК з рецепторами GPR сприяє меншому розвитку запалення. Одночасно це призводить до збільшення секреції ГПП-1, ГПП-2 та пептиду РУУ ентероендокринними L-клітинами в товстій кишці. В свою чергу підвищення рівня ГПП-1 шляхом зміни складу мікробіоти кишківника сприяє покращенню функції кишкового епітелію, вуглеводного та ліпідного обміну, інсуліносекреторної функції. Саме тому визначались вищезазначені коротколанцюгові жирні кислоти.

2. Орленко В.Л., заступник директора з наукової роботи клініки, д.м.н.:

– Яким чином зміни кишкового мікробіоценозу впливають на ефекти інкретинів?

– Яким чином визначався рівень ГПП-1?

Відповіді:

1. Існує двонаправлений взаємозв'язок між кишковою мікробіотою та ентероендокринною функцією кишківника: бактеріальні метаболіти можуть

стимулювати продукцію інкретинових гормонів, які проявляють інсулінотропні та глюкагоностатичні ефекти. В свою чергу, ендogenousні інкретини або препарати аналогів інкретинів (агоністи рецепторів ГПП-1) чинять позитивний вплив на склад кишкового мікробіоценозу, сприяють збагаченню продуцентами КЛЖК та пробіотичними бактеріями.

2. Лабораторний набір для визначення ГПП-1 містив антитіла мічені саме до ендogenousного глюкагоноподібного пептиду-1, рівень якого і визначався.

ВИСТУПИЛИ:

Науковий керівник ЗНИЧ Олеся Вадимівна (д.мед.н., завідувачка відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології) з характеристикою наукової зрілості здобувача.

Здобувач Шишкань-Шишова Катерина Олександрівна працює на посаді молодшого наукового співробітника відділу.

Характеристика дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Шишкань-Шишової Катерини Олександрівни на тему: «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від функціонального стану кишківника та фенотипових особливостей хворих на цукровий діабет 2 типу», що подана на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.14 «Ендокринологія», виконана у відділі вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України" (ДУ «ІЕОР»).

Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради ДУ «ІЕОР» (протокол № 14 від 20 грудня 2019 р.).

Для підготовки висновку про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Шишкань-Шишової К.О. на тему: «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від функціонального стану кишківника та фенотипових особливостей хворих на цукровий діабет 2 типу» вченою радою,

попередня експертиза дисертації проводитиметься на базі ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України".

Актуальність теми. Робота Шишкань-Шишової К.О. присвячена актуальному напрямку сучасної медицини – дослідженню механізмів гормонально-метаболических порушень, пов'язаних з дисметаболическими станами, до яких належать ожиріння та цукровий діабет 2 типу (ЦД 2). Дані стани в сучасному світі представляють собою значну медичну та соціальну проблему, зокрема через розвиток пов'язаних з ними хронічних ускладнень, які знижують якість життя, збільшують ризик смертності серед населення. Метаболический (інсулінорезистентний) синдром (МС) та ЦД 2 типу супроводжуються ентероендокринною дисфункцією, що проявляється зниженням секреції глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) – ентерогормону групи інкретинів, а також змінами складу та функції кишкової мікробіоти, зокрема зниженням продукції бактеріями коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) та посиленням утворення триметиламіну (ТМА) – попередника ТМАО (триметиламін-N-оксиду) – ендотеліотоксичного метаболіту.

Згідно із сучасними клінічними рекомендаціями, обираючи індивідуальну цукрознижувачу терапію для хворих на ЦД2, необхідно враховувати не лише гіпоглікемічні властивості, а й вираженість зменшення маси тіла, кількості жиру, кардіопротекторну дію. Серед протидіабетичних засобів сьогодні актуальними є препарати групи інкретиноміметиків, які відповідають сучасним вимогам щодо безпеки та комплексного клінічного ефекту, що засвідчено новітніми клінічними та експериментальними дослідженнями. На сьогодні недостатньо вивченими залишаються механізми взаємозв'язків між інкретиновою системою та впливом мікробіальних метаболітів та їх вплив на морфо-метаболический статус організму, а також актуальним є питання про особливості терапевтичних ефектів сучасних протидіабетичних препаратів, зокрема інкретиноміметиків, залежно від фенотипових ознак організму.

Окремі результати дисертаційної роботи Шишкань-Шишової К.О. на

тему: «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від функціонального стану кишківника та фенотипових особливостей хворих на цукровий діабет 2 типу» є частинами наукового дослідження відповідно до плану науково-дослідних робіт ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України" у рамках виконання тем, затверджених Президією НАМН України:

1. НДР № 514 «Розробка персоніфікованих підходів у діагностиці та фармакотерапії цукрового діабету 2 типу» (2016–2018 рр., № держреєстрації 0116U002164);
2. НДР № 528 «Дослідити гормонально-метаболичні показники та особливості фармакотерапії у хворих на цукровий діабет 2 типу з нормальною масою тіла» (2019–2021 рр., № держреєстрації 0118U002164);
3. НДР № 538 «Дослідити фенотипові гормонально-метаболичні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрій залежного ко-транспортеру глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2 типу у постковідному періоді» (2022–2024 рр., № держреєстрації 0122U000419).

Дисертаційна робота Шишкань-Шишової К.О. має як теоретичну, так і практичну цінність.

Наукова новизна. В дисертаційній роботі вперше проведено комплексне дослідження метаболічної активності кишкової мікробіоти залежно від морфо-фенотипових особливостей хворих на ЦД2 на тлі застосування арГПП-1. Продемонстровано підвищення рівнів КЛЖК (оцтової, пропіонової та масляної кислот) в копрофільтраті після прийому арГПП-1 та зростання концентрації нативного ГПП-1 в крові, що свідчить про позитивний вплив на склад і метаболічну активність кишкової мікробіоти та секрецію ендогенних інкретинів у хворих на ЦД2. Вперше продемонстровано зниження концентрації проатерогенного та протромботичного мікробіального метаболіта ТМАО на тлі застосування арГПП-1, що може слугувати потенційною терапевтичною мішенню, спрямованою на мінімізацію частоти розвитку та прогресування атеросклеротичних захворювань у пацієнтів з ЦД2. Вперше встановлено, що

концентрація в сироватці крові маркера оксидативного стресу 8-ізо-PGF2 α зростає при збільшенні ступеня загального ожиріння, що обґрунтовує доцільність призначення арГПП-1 у хворих на ЦД2 з метою корекції рівня загального та вісцерального жиру, що буде чинити позитивний вплив на антиоксидантну систему та знижувати ризик прогресування серцево-судинних ускладнень. При аналізі даних опитувальників вперше відзначено зниження балів оцінки гормонального дисбалансу кортизолу у хворих на ЦД2 типу на тлі застосування арГПП-1, особливо у жінок, що свідчить про сприятливий вплив на психологічний статус, що може бути пов'язано зі зменшенням впливу стресових гормонів.

Практична цінність окремих результатів підтверджується їх упровадженням у діяльність лікувальних та навчальних установ, зокрема ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України", ДУ "Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України".

Усі основні результати та положення наукової новизни дослідження Шишкань-Шишова К.О. опубліковані у 20 друкованих працях, з яких 1 стаття у фаховому науковому журналі категорії А та 10 – у журналах категорії В (включаючи 1 монографію). Результати наукового пошуку здобувача обговорювались на науково-практичних конференціях, дані представлені в 9 тезах та збірниках доповідей конгресів і наукових конференцій.

Автор дисертаційної роботи Шишкань-Шишова К.О., при виконанні дисертаційної роботи показала себе вдумливим, працездатним, сумлінним науковим дослідником. Шишкань-Шишова К.О. повністю виконала індивідуальний план наукової роботи та індивідуальний навчальний план.

Характеристика праці здобувача в процесі підготовки дисертації

За період виконання дисертаційної роботи Шишкань-Шишова К.О. набула теоретичних знань, умінь та навичок, достатніх для продукування нових ідей, розв'язання наукових і практичних завдань у галузі діагностики та лікування ендокринних захворювань, зокрема цукрового діабету 2 типу та його ускладнень, на високому науковому рівні провела власне наукове дослідження

за темою «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від функціонального стану кишківника та фенотипових особливостей хворих на цукровий діабет 2 типу»

Автор самостійно провела літературний огляд, дослідження, проаналізувала та описала отримані результати, зробила обґрунтовані висновки. Слід зазначити, що автор цілком засвоїла складні методи дослідження (фізикальні, лабораторні, статистичні та ін.), що лягли в основу даної роботи.

Шишкань-Шишова К.О. – творча, ініціативна, вдумлива людина, талановитий та успішний лікар, сумлінний науковець.

У процесі виконання індивідуального плану Шишкань-Шишова К.О. виявила високу працездатність, загальну ерудицію та наполегливість в опануванні нових навчальних дисциплін. На відмінно склала заліки та іспити з усіх навчальних дисциплін відповідно до затвердженого індивідуального плану здобувача.

Шишкань-Шишова К.О. проявила себе як самостійний, наполегливий, відповідальний, високоерудований науковець, який уміє поставити і вирішити складні наукові завдання, володіє методами наукових досліджень, комунікаційними та іншими здібностями, що дозволяють цілісно, у логічній послідовності представляти результати власних досліджень, публікувати їх у вітчизняних та зарубіжних наукових виданнях, обговорювати у науковій спільноті, обґрунтовувати та відстоювати власні наукові досягнення.

Висновок наукового керівника

З урахуванням усього зазначеного вище вважаю, що дисертація Шишкань-Шишової К.О. на тему: «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від функціонального стану кишківника та фенотипових особливостей хворих на цукровий діабет 2 типу» є самостійною і завершеною кваліфікаційною науковою працею, що за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих

результатів, теоретичним і практичним значенням відповідає спеціальності 14.01.14 «Ендокринологія» та відповідає всім вимогам Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 р. № 167, зі змінами, а також п.10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 06 березня 2019 року № 167 (Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44), а її автор, Шишкань-Шишова Катерина Олександрівна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.14 «Ендокринологія».

Рецензент Соколова Л.К., д.мед.н. надала позитивну оцінку дисертації Шишкань-Шишової Катерини Олександрівни на тему: «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від функціонального стану кишківника та фенотипових особливостей хворих на цукровий діабет 2 типу»

Зауваження:

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертації немає.

Запитання:

1 – Чи існують науково-обґрунтовані рекомендації для застосування методу біоімпедансу?

2 – Чи могла вплинути попередня цукрознижувальна терапія на рівень КЛЖК?

3 – Чому при розподілі на групи за рівнем ГПП-1 обрано показник 1 пмоль/л?

Відповідь:

1. Згідно наказу МОЗ України від 03.03.2023 № 427 "Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дорослих», розділу II. Діагностика надлишкової маси тіла або ожиріння в Дорослих, бажаних критеріїв якості медичної допомоги задля визначення м'язової та/або жирової маси тіла пацієнтам може бути рекомендовано зважування на вагах- імпедансометрі.

Згідно практичних рекомендацій KDOQI щодо харчування при ХХН (clinical

practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update) пропонується застосовувати біоімпеданс для пацієнтів на підтримуючому гемодіалізі.

Згідно клінічних практичних рекомендацій Європейського товариства ендокринологів з метою фенотипування можна використовувати ВІА (аналіз біоелектричного імпедансу). <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0893>.

2. Пацієнти на час включення в дослідження перебували на стабільній цукрознижувальній терапії протягом 6 місяців, визначався вихідний рівень досліджуваних показників, динаміка яких оцінювалась саме на тлі застосування арГПП-1.
3. Розподіл проведено за ранговою оцінкою значень відносно медіани на 2 групи згідно з рівнем ГПП-1 (< 1 пмоль/л та >1 пмоль/л).

Висновок рецензента:

Дисертаційна робота Шишкань-Шишової К.О. на тему: «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від функціонального стану кишківника та фенотипових особливостей хворих на цукровий діабет 2 типу» 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 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.

Рецензент Лучицький В.Є., д.мед.н. надав позитивну оцінку дисертації Шишкань-Шишової Катерини Олександрівни на тему «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від функціонального стану кишківника та фенотипових особливостей хворих на цукровий діабет 2 типу», із деякими зауваженнями та запитаннями:

Зауваження:

- Було б доцільно проаналізувати рівень статевих гормонів у чоловіків та жінок на тлі застосованої терапії залежно від метаболічної активності мікробіоти кишківника.

- В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою здобувача принципів зауважень не виявлено.

Запитання:

- Який зв'язок між рівнем КЛЖК та психоемоційним статусом пацієнтів?

Відповідь: існує взаємозв'язок кишкової мікробіоти та функції мозку, зокрема асоціацією патогенезу неврологічних розладів з дисрегуляцією кишково-мозкової вісі. Внаслідок модифікації дії бактерій, а також гіпоксії та запальних реакцій, відбувається зростання продукції активних метаболітів кисню, тоді як несвоєчасне їх знешкодження сприяє розвитку оксидативного стресу, який, у свою чергу, стимулює рецептори клітин, що індукують продукцію прозапальних цитокінів та експресію адгезивних молекул. Збільшення рівня активних форм кисню є одним з найважливіших факторів ризику нейродегенерації. Модифікації кишкового мікробіому та його метаболітів впливають на реакції, пов'язані зі стресом, і соціальну поведінку у пацієнтів з депресивними розладами шляхом модуляції дозрівання імунних клітин і нейрогенезу в мозку, опосередкованого епігенетичними модифікаціями.

Висновок рецензента: дисертаційна робота Шишкань-Шишової Катерини Олександрівни на тему: «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від функціонального стану кишківника та фенотипових особливостей хворих на цукровий діабет 2 типу» повністю відповідає спеціальності 222 Медицина (Ендокринологія) та вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку здобуття 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.

В обговоренні дисертації взяли участь:

Ковзун О.І., д.біол.наук

Орленко В.Л., д.мед.наук

Попова В.В., д. мед.наук

Ковальчук А.В. к. мед.наук

Кушнарьова Н.М, к.мед.наук

які зазначили, що дисертаційна робота Шишкань-Шишової Катерини Олександрівни на тему: «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від функціонального стану кишківника та фенотипових особливостей хворих на цукровий діабет 2 типу» 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 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.

На підставі доповіді здобувача, відповідей на запитання учасників фахового семінару, виступів рецензентів та висновків, наукової дискусії та обговорення дисертації учасниками фахового семінару відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології 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 Шишкань-Шишової Катерини Олександрівни на тему: «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від функціонального стану кишківника та фенотипових особливостей хворих на цукровий діабет 2 типу», що подається на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань за спеціальністю 222 Медицина (Ендокринологія)

Під час обговорення внесена пропозиція щодо уточнення назви дисертаційної роботи, а саме запропонована наступна редакція «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від метаболічної активності мікробіому кишківника та морфо-фенотипових особливостей пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу»

Розглянувши надані документи:

1. Характеристика особистості здобувача

ПІБ: Шишкань-Шишова Катерина Олександрівна

Дата та місце народження. 31.05.1985 р. м. Дніпропетровськ, Україна

Навчання: 2002-2008 рр. - Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця. («Лікувальна справа», диплом КВ № 33834595).

2008-2010 рр. – інтернатура за спеціальністю «Внутрішні хвороби» на базі НМУ

2013 р. – спеціалізація «Ендокринологія» на базі НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Досвід роботи за спеціальністю. З жовтня 2008 року працювала на посаді старшого лаборанта з вищою освітою клініко-експериментальної лабораторії відділу діабетології, з грудня 2014 року на посаді лаборанта 1 категорії лабораторії експериментальної фармакотерапії, з грудня 2015 року та

на даний час працює на посаді молодшого наукового співробітника відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України”.

Підвищення кваліфікації: Тематичне удосконалення «Вибрані питання клінічної ендокринології», Кафедра ендокринології, НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ, 28.03.2019-11.04.2019/14 днів, Тематичне удосконалення «Ендокринні аспекти патології статевих залоз», Кафедра ендокринології, НМАПО ім. П.Л. Шупика, м.Київ, 12.04.2019-26.04.2019/14 днів, Тематичне удосконалення «Ендокринні аспекти патології статевих залоз», Кафедра ендокринології, НМАПО ім. П.Л. Шупика, м.Київ, 04.12.2019-18.12.2019/14 днів, Тематичне удосконалення «Вибрані питання ендокринології підліткового віку», Кафедра ендокринології, НМАПО ім. П.Л. Шупика, м.Київ, 24.01.2020-07.02.2020/15 днів, Тематичне удосконалення «Вибрані питання клінічної ендокринології», Кафедра ендокринології, НМАПО ім. П.Л. Шупика, м.Київ, 01.12.2020-15.12.2020/14 днів, Тематичне удосконалення «Гінекологічна ендокринологія», Кафедра ендокринології, НМАПО ім. П.Л. Шупика, м.Київ, 26.01.2021-09.02.2021/14 днів, Тематичне удосконалення «Гінекологічна ендокринологія», Кафедра ендокринології, НМАПО ім.П.Л.Шупика, м.Київ, 25.01.2022-08.02.2022/15 днів, Тематичне удосконалення «Вибрані питання клінічної ендокринології», Кафедра ендокринології, НМАПО ім. П.Л. Шупика, м.Київ, 24.02.2022-11.03.2022/18 днів, Тематичне удосконалення «Ендокринна гіпертензія», Кафедра ендокринології, НМАПО ім. П.Л. Шупика, м.Київ, 08.02.2023-22.02.2023/15 днів.

Вчені звання: немає

Досвід проведення клінічних досліджень: участь у міжнародних клінічних дослідженнях з 2016 року - 7 досліджень (Належна клінічна практика. Нормативно-правове регулювання проведення клінічних випробувань (Державний експертний центр МОЗ України) 2016 р., Good Clinical Practice. Clinical trial regulation (Державний експертний центр МОЗ України) 2017 р.,

Good Clinical Practice. Clinical trial regulation (Державний експертний центр МОЗ України) 2021р.

Кількість публікацій з теми дослідження: 20

Інша діяльність: участь в наданні консультаційної допомоги в складі виїзних бригад лікарів Національної академії медичних наук України у постраждалих під час війни населених пунктах Київської області.

2. Затвердження теми дисертації

Індивідуальний план наукової роботи затверджений на засіданні вченої ради ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» від «20» грудня 2019 р., протокол № 14.

3. Актуальність теми дисертації

У зв'язку з невинним поширенням у сучасному світі дисметаболических захворювань, таких як ожиріння та цукровий діабет (ЦД) 2 типу, розробка ефективних профілактичних та терапевтичних заходів стає пріоритетним завданням у галузі охорони здоров'я. Відомо, що ЦД 2 типу супроводжується множинними гормональними та метаболічними порушеннями, серед яких характерною є ентероендокринна дисфункція, зокрема зниження активності глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) – ентерогормону групи інкретинів, який глюкозозалежним чином регулює баланс панкреатичних гормонів: інсуліну та глюкагону.

Останнім часом доведено, що мікробіота кишківника відіграє ключову роль у регуляції багатьох функцій організму через низькомолекулярні продукти життєдіяльності. Якісне та кількісне порушення складу кишкової мікробіоти (дисбіоз) відіграє вагомий роль серед причин прогресування метаболічних захворювань, а також випадків недостатньої ефективності антигіперглікемічної терапії.

Застосування препаратів групи інкретиноміметиків дозволило досягти важливих клінічних переваг у лікуванні ЦД2 та його ускладнень (ССЗ, нефропатії), забезпечуючи нові терапевтичні можливості для зменшення ожиріння та поліпшення розподілу жиру, покращення серцево-судинних

прогнозів. Тому дослідження функції мікробіому кишківника та розробка методів корекції мікробіоценозу на сьогодні є одним із перспективних напрямків у створенні ефективних схем лікування ЦД 2 типу й запобігання розвитку його ускладнень.

Хоча за останні роки значно розширились знання про мікробіом, сьогодні актуальними залишаються питання щодо механізмів взаємозв'язків між інкретиною системою та впливом мікробіальних метаболітів на гормонально-метаболічний статус організму, при цьому недостатньо вивчені морфо-метаболічні ефекти фармакологічних препаратів групи арГПП-1 та їх вплив на психоемоційний стан хворих на ЦД2 залежно від фенотипових особливостей. Також важливим завданням клінічної ендокринології є пошук об'єктивних критеріїв ранньої клініко-лабораторної діагностики з метою розробки цілеспрямованих диференційованих схем корекції порушень метаболізму при цукровому діабеті типу 2 з урахуванням морфологічних та метаболічних аспектів фенотипу пацієнтів.

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

Тема дисертації виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України" у рамках виконання тем, затверджених Президією НАМН України: НДР № 514 "Розробка персоніфікованих підходів в діагностиці та фармакотерапії цукрового діабету 2 типу»" (2016- 2018 рр., № держреєстрації 0116U002164), НДР № 528 "Дослідити гормонально-метаболічні показники та особливості фармакотерапії у хворих на цукровий діабет 2 типу з нормальною масою тіла" (2019-2021 рр., № держреєстрації 0118U002164), НДР № 538 «Дослідити фенотипові гормонально-метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрій залежного ко-транспортеру глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2 типу у постковідному періоді» (2022-2024 рр., № держреєстрації 0122U000419). Автор є співвиконавцем вказаних науково-дослідних робіт.

5. Наукові положення, розроблені особисто здобувачем, їх новизна

1. Вперше проведено комплексне дослідження метаболічної активності кишкової мікробіоти залежно від морфо-фенотипових особливостей хворих на цукровий діабет 2 типу на тлі застосування арГПП-1, результати якого продемонстрували підвищення рівнів КЛЖК (оцтової, пропіонової та масляної кислот) в копрофільтраті після прийому арГПП-1 та зростання концентрації нативного ГПП-1 в крові, що свідчить про позитивний вплив на склад і метаболічну активність кишкової мікробіоти та секрецію ендогенних інкретинів у хворих на ЦД2.
2. Вперше продемонстровано зниження концентрації проатерогенного та протромботичного мікробіального метаболіта ТМАО на фоні застосування арГПП-1, що може слугувати потенційною терапевтичною мішенню, спрямованою на мінімізацію частоти розвитку та прогресування атеросклеротичних захворювань у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.
3. Вперше встановлено, що концентрація в сироватці крові маркера оксидативного стресу 8-ізо-PGF₂ α зростає при збільшенні ступеня загального ожиріння, що обґрунтовує доцільність призначення арГПП-1 у хворих на цукровий діабет 2 типу з метою корекції рівня загального та вісцерального жиру, позитивного впливу на антиоксидантну систему та зниження ризику прогресування серцево-судинних ускладнень.
4. При аналізі даних опитувальників вперше відзначено зниження балів оцінки гормонального дисбалансу кортизолу у хворих на ЦД2 на тлі застосування арГПП-1, особливо у жінок, що свідчить про сприятливий вплив на психологічний статус, що може бути пов'язано зі зменшенням впливу стресових гормонів.

6. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Використання результатів роботи.

1. З метою відновлення порушеної метаболічної активності кишкової мікробіоти, зокрема вироблення належного рівня КЛЖК (ацетату, пропіонату, бутирату) пацієнтам з ЦД 2 типу рекомендовано призначати арГПП-1 (ліраглутид в дозі

1,8 мг).

2. Рекомендовано визначати в сироватці крові пацієнтів з ЦД 2 типу рівень проатерогенного бактеріального метаболіту ТМАО, зниження рівня якого досягається шляхом застосування арГПП-1 з метою оцінки ризику серцево-судинних та ниркових ускладнень, асоційованих з вісцеральним ожирінням.
3. Для оцінки рівня оксидативного стресу у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу доцільно визначати 8-ізо-PGF_{2α}, вміст якого збільшується паралельно до зростання ступеня ожиріння та вказує на потребу в антиоксидантних засобах в комплексній терапії ЦД 2 типу, особливо при морбідному ожирінні.

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

Положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертації, обґрунтовані, достовірні.

8. Апробація результатів дисертації

Результати досліджень і основні положення дисертаційної роботи доповідалися, обговорювалися і отримали позитивну оцінку спеціалістів на спеціалізованих наукових конференціях і з'їздах з питань діабетології.

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

Дані повною мірою викладені у 20 наукових працях.

10. Список робіт, опублікованих за темою дисертації та конкретний внесок здобувача.

Статті в журналах категорії А

1. Шишкань-Шишова КО, Зінич ОВ, Кушнар'ова НМ, Ковальчук АВ, Прибила ОВ. Вплив інкретиноміметиків на рівень мікробіального метаболіта триметиламін-N-оксиду — маркера серцево-судинного ризику у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(7):523-528. doi: 10.22141/2224-0721.19.7.2023.1330.

2. Шишкань-Шишова КО, Зінич ОВ, Кушнарєва НМ, Ковальчук АВ, Прибила ОВ. Вплив пробіотиків та інкретиноміметиків на рівні глюкагоноподібного пептиду 1 у сироватці крові пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021; 17(8): 604-612. doi: 10.22141/2224-0721.17.8.2021.246792.
3. Прибила ОВ., Зінич ОВ, Кушнарєва НМ, Ковальчук АВ, Шишкань-Шишова КО. Кардіометаболічні особливості пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу залежно від фенотипів ожиріння. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2024;20(1):33-40. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1355.
4. Прибила, О., Зінич, О., Кушнарєва, Н., Ковальчук, А., Шишкань-Шишова, К. Функціональна активність надниркових залоз у хворих на цукровий діабет 2 типу з різними гормональними та метаболічними фенотипами. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023; 19(2): 94–99. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1252>.

Статті в журналах категорії В

1. Olesia Zynych, Yurii Stepanov, Kateryna Shyshkan-Shyshova, Inna Klenina, Nataliia Kushnarova, Alla Kovalchuk, Olha Prybyla. Study of the influence of GLP-1 receptor agonists on the metabolic activity of the intestinal microbiota in patients with type 2 DM. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science» 2023; 6(57): 24-30. DOI: 10.15587/2519-4798.2023.297535.
2. Кушнарєва НН, Зинич ЛВ, Ковальчук АВ, Прибила ОВ, Шишкань-Шишова ЕА. The influence of therapy with incretinomimetics and glyflosins on the function of alpha and beta cells of the pancreas in patients with type 2 DM (Оценка влияния терапии инкретиномиметиками и глифлозинами на функцию альфа и бета-клеток поджелудочной железы у пациентов с СД2 типа). World Science. 2021; 3(64): 1-13. doi: 10.31435/rsglobal_ws/30032021/7507.

3. Шишкань-Шишова КО, Зінич ОВ. Роль кишкової мікробіоти в регуляції інкретинових ефектів. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020; №1: 64-71. DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-1-64>.
4. Шишкань-Шишова КО, Зінич ОВ. Кишкова мікробіота як чинник епігенетичного програмування фенотипів ожиріння та цукрового діабету 2 типу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021; №2: 74-81. DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-2-75>.
5. Кушнар'ова НМ, Зінич ОВ, Корпачев ВВ, Ковальчук АВ, Прибила ОВ, Шишкань-Шишова КО. Зниження ефективності агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1: у чому причина? Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021; 17(8): 638-646. doi: 10.22141/2224-0721.17.8.2021.246799
6. Шишкань-Шишова КО, Зінич ОВ. Модуляція мікробіоти кишечника на тлі застосування цукрознижувальної терапії. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022; 1 (77): 68-79. DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-1-68>.
7. Корпачева-Зинич ЛВ, Кушнар'ова НН, Ковальчук АВ, Прибила ОВ, Шишкань-Шишова КА, Гурина НМ, Корпачев ВВ. В унисон с мировыми тенденциями: клинические аспекты применения лираглутида в комбинации с инсулином у пациентов с сахарным диабетом. Международный эндокринологический журнал. 2016; 7(79): 35-43. DOI: 10.22141/2224-0721.7.79.2016.86417.
8. Шишкань-Шишова КО, Зінич ОВ. Продукт метаболічної активності кишкового мікробіому триметиламін-N-оксид (ТМАО) — біомаркер прогресування атеросклерозу й серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022; 18(4): 232-238. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.4.2022.1177>.

Моноstatтi в журналах категорії В

1. Шишкань-Шишова КО. Дослідження психоемоційних та фенотипічних особливостей хворих на цукровий діабет 2 типу під впливом терапії інкретиноміметиками. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023; 2 (82): 47-53. DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-2-47>.

ПЕРЕЛІК ВИСТУПІВ НА КОНФЕРЕНЦІЯХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Усні доповіді

1. Шишкань-Шишова КО. «Актуальність та перспективи подальшого вивчення ролі агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 в модуляції мікробіоти кишковика у хворих на цукровий діабет 2 типу», ІХ З'їзд ендокринологів України, м. Харків, 21.11.2019.

Стендові доповіді

1. Шишкань-Шишова КО. Вплив пробіотикотерапії на рівень ендogenous глюкагоноподібного пептиду - 1 у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (м. Київ, 26 березня 2021 року).

2. Шишкань-Шишова КО. Особливості застосування агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду -1 у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від статі та фенотипу. Науково-практична конференція з міжнародною участю. «YOUNG SCIENCE 4. 0» (м. Київ, 30 травня 2022 року).

Тези доповідей

1. Шишкань-Шишова КО, Зінич ОВ, Кушнар'ова НМ, Ковальчук АВ. Показники композиції тіла у хворих на цукровий діабет 2 типу при застосуванні агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду з урахуванням фенотипових особливостей. Проблеми ендокринної патології. ІХ з'їзд ендокринологів України 2019: 243-244.
2. Прибила ОВ, Зінич ОВ, Кушнар'ова НМ, Ковальчук АВ, Шишкань-Шишова КО. Особливості композиційних та біохімічних показників пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу в залежності від метаболічного фенотипу. Проблеми ендокринної патології. Спеціальний випуск. - Тези доповідей ІХ

з'їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського НАМН України», 19-22 листопада 2019 р., Харків 2019: 208-209.

3. Кушнарєва Н.М., Зінич О.В., Ковальчук А.В., Прибила О.В., Шишкань-Шишова К.О. Корекція показників композитної будови тіла та ранніх проявів ниркової дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу при застосуванні інкретиноміметиків та інгібіторів натрій-глюкозного транспортера. Проблеми ендокринної патології. ІХ з'їзд ендокринологів України 2019: 177-178.
4. Прибила ОВ, Зінич ОВ, Шишкань-Шишова КО. Особливості композиції тіла, показників ліпідного комплексу у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від маси тіла та рівня вісцерального ожиріння. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (в онлайн режимі) (м. Київ, 26 березня 2021 року): 105-107.
5. Прибила ОВ, Зінич ОВ, Кушнарєва НМ, Ковальчук АВ, Корпачев ВВ, Шишкань-Шишова КО, Шупрович АА. Особливості гормонального і метаболічного профілю у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в залежності від фенотипу ожиріння та рівня вісцерального жиру. Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» (м. Київ, 30 травня 2022 року): 110-111.
6. Шишкань-Шишова К. О., Зінич О. В., Кушнарєва Н. М., Ковальчук А. В., Прибила О. В. Вплив пробіотикотерапії на рівень ендогенного глюкагоноподібного пептиду - 1 у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Young science 3,0». 2021: 139-140.
7. Шишкань-Шишова К.О., Зінич О.В., Кушнарєва Н.М., Ковальчук А.В., Прибила О.В., Шупрович А.А. Особливості застосування агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду -1 у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від статі та фенотипу. Збірник тез матеріалів науково-

практичної конференції з міжнародною участю. «YOUNG SCIENCE 4. 0» 2022: 121-122.

8. Шишкань-Шишова К.О., Зінич О.В., Кушнарєва Н.М., Ковальчук А.В., Прибила О.В. Дослідження когнітивно-поведінкових показників у хворих на цукровий діабет 2 типу при застосуванні інкретинотерапії. Міжнародний електронний науково-практичний журнал «WayScience» II міжнародна науково-практична інтернет конференція «RECENT TRENDS IN SCIENCE» Дніпро 2023; 302-303.
9. Шишкань-Шишова К.О., Зінич О.В., Кушнарєва Н.М., Ковальчук А.В., Прибила О.В. Рівні метаболіту кишкового мікробіому триметиламін-N-оксиду (ТМАО) - маркера серцево-судинного ризику у хворих на цукровий діабет 2-го типу при застосуванні синбіотика або інкретинотерапії. Міжнародний електронний науково-практичний журнал «WayScience» I Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Achievements of 21st Century Scientific Community» Дніпро 2023; 488-490.

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

Здобувачем самостійно виконано патентно-інформаційний пошук та проаналізовано значний об'єм наукової літератури за темою наукового дослідження, спільно з науковим керівником визначено мету і завдання дослідження. Дисертантом самостійно проведено первинне обстеження та підбір пацієнтів згідно критеріїв включення і виключення, антропометричні та композиційні виміри, збір біохімічних даних; здійснено призначення протидіабетичної терапії, організовано консультування пацієнтів, контроль за виконанням призначеного лікування та спостереження в динаміці лікування. Проведено статистичну обробку одержаних результатів, узагальнення та науковий аналіз отриманих даних, сформульовано основні положення і висновки для наукових публікацій, здійснено підготовку матеріалів до друку, доповідей на конференціях, виступів на конференціях, виконано написання дисертаційної роботи.

12. Спеціальність, якій відповідає дисертація

222 Медицина (Ендокринологія)

13. 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 ступеня доктора філософії, виконаної молодшим науковим співробітником відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології Шишкань-Шишовою К.О. на тему: «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від функціонального стану кишківника та фенотипових особливостей хворих на цукровий діабет 2 типу» набрані із дотриманням етичних принципів при проведенні наукових досліджень.

Дослідження Шишкань-Шишової К.О. можна 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.

14. Оцінка мови та стилю дисертації.

Мова та стиль роботи відповідають загальним вимогам написання дисертаційних робіт.

15. 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:

Рекомендувати дисертацію Шишкань-Шишової К.О. на тему: «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від метаболічної активності мікробіому кишечника та морфо-фенотипових особливостей пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу» до офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (Ендокринологія) у разовій спеціалізованій вченій раді.

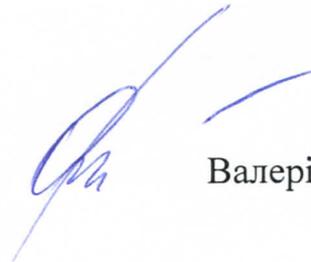
Результати голосування:

«За» - 12,

«Проти» - 0,

«Утримались» - 0.

Головуюча на засіданні
фахового семінару заступник
директора з наукової роботи
клініки, д.м.н.



Валерія ОРЛЕНКО

Секретар фахового семінару,
провідний науковий співробітник
відділу вікової ендокринології та
клінічної фармакології, к.мед.н.



Алла КОВАЛЬЧУК