

## **ВІДГУК**

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

### **1. Актуальність теми дисертації**

Дисертаційне дослідження Гетьман Наталії Владиславівни присвячене актуальній проблемі сучасної клінічної ендокринології, а саме діагностиці та лікуванню одного з найпоширеніших у теперішній час станів – цукрового діабету 2 типу у осіб надлишковою масою тіла на тлі перенесеного COVID-19. Такий підхід своєчасним і науково обґрунтованим, зважаючи на стрімке зростання кількості пацієнтів з постковідним синдромом і потребу персоналізованому лікуванні.

У контексті пандемії COVID-19 зростає кількість пацієнтів із вперше діагностованим цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), що вказує на можливий зв'язок між SARS-CoV-2 та метаболічними порушеннями. Сучасні дослідження звертають увагу на потенційне ураження підшлункової залози вірусом SARS-CoV-2, а саме –  $\beta$ -клітин, що може мати тривалі наслідки для глікемічного контролю. Проте на сьогодні залишаються недостатньо з'ясованими механізми впливу COVID-19 на перебіг ЦД2, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла, які мають додаткові метаболічні ризики.

Окремий інтерес становить вивчення змін імунного статусу у таких хворих у постковідному періоді, зокрема в контексті тривалої активації імунної системи, що може впливати на перебіг ЦД2. Крім того, до цього часу обмежені дані щодо ефективності базових цукрознижувальних препаратів, зокрема метформіну, в умовах постковідної імунної дисфункції.

У цьому контексті актуальним є вивчення клініко-імунологічних змін у хворих з вперше виявленим ЦД2 і надлишковою масою тіла після перенесеного COVID-19, а також оцінка терапевтичної дії метформіну як з точки зору метаболічної компенсації, так і корекції імунних порушень. Отримані результати можуть стати основою для покращення підходів до ведення таких пацієнтів у постковідний період.

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

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

## **3. Наукова новизна одержаних результатів**

У ході виконання завдань дисертаційного дослідження автором уперше показано, що перебіг цукрового діабету 2 типу у постковідний період має свої особливості, пов'язані з імунними порушеннями. Встановлено, що після перенесеної COVID-19 у таких хворих посилюються ознаки системного запалення та спостерігається зниження клітинного імунітету.

Новим є те, що у пацієнтів з надлишковою масою тіла ці зміни найбільш виражені, що свідчить про поєднаний негативний вплив надлишкової маси тіла та постковідного стану. Виявлено також, що навіть у людей без діабету, але з надмірною вагою, після COVID-19 можуть проявлятися ознаки запальних змін, які підвищують ризик розвитку ЦД2.

Уперше доведено, що метформін у хворих з дебютом діабету 2 типу в постковідному періоді має не лише цукрознижувальний, але й виражений



протизапальний та імуномодуючий ефект. Це дозволяє обґрунтувати його використання як препарату подвійної дії у даної категорії пацієнтів.

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

Результати дисертаційного дослідження мають вагоме прикладне значення для клінічної практики, оскільки вони дають можливість краще зрозуміти перебіг цукрового діабету 2 типу у пацієнтів після перенесеної COVID-19 інфекції.

По-перше, виявлені зміни у лейкоцитарному складі крові, зростання показників системного запалення та пригнічення клітинного імунітету можна використовувати як додаткові діагностичні маркери. Вони дозволяють лікарю своєчасно виявляти ризик розвитку діабету у людей із надлишковою масою тіла, особливо у постковідний період, та більш ретельно контролювати стан таких пацієнтів.

По-друге, результати дослідження поглиблюють розуміння того, що надмірна вага і перенесена коронавірусна інфекція разом формують несприятливий фон для дебюту діабету. Це означає, що лікарям слід приділяти особливу увагу профілактичним заходам і динамічному спостереженню за такими пацієнтами навіть до появи явних ознак порушення вуглеводного обміну.

По-третє, встановлений у дослідженні імуномодуючий і протизапальний ефект метформіну розширює його клінічне застосування. Тепер цей препарат можна розглядати не лише як базовий засіб цукрознижувальної терапії, але й як важливий інструмент для зниження запальних проявів і стабілізації імунної відповіді у хворих у постковідний період. Це дозволяє підвищити ефективність лікування та запобігти ускладненням.

Крім того, отримані дані можуть стати основою для створення клінічних рекомендацій щодо ведення пацієнтів з дебютом ЦД2 у постковідному періоді та для удосконалення програм диспансерного нагляду за особами з груп ризику.

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

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, що сформульовані в дисертації базується на достатній кількості спостережень, використаних сучасних методах дослідження та статистичному аналізу отриманих результатів. У межах поставлених завдань дослідження проведено обстеження 190 пацієнтів, з яких 94 пацієнти мали COVID-19 в анамнезі, з них - хворими з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу були 49 осіб, інші були пацієнтами без вуглеводних порушень. Також, відповідно до дизайну дослідження всі пацієнти були розподілені, в залежності від ІМТ, на підгрупи: до 24,9 кг/м<sup>2</sup> та 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>.

Після проведення первинного обстеження пацієнтам була призначена цукрознижувальна терапія метформіном тривалістю три місяці. По завершенні курсу лікування виконано повторне обстеження з метою оцінки ефективності терапії, яке включало аналіз усіх запланованих досліджуваних показників.

Для досягнення мети роботи використано комплекс сучасних методів: загальноклінічні (збір анамнезу, фізикальне обстеження хворих, САТ та ДАТ), антропометричні (зріст, вага, ІМТ), лабораторні та біохімічні (ЗАК, HbA1c, ЗХ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, тригліцериди), імуноферментні методи (концентрації про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17, ФНПа), методи проточної цитометрії із застосуванням лазерного цитофлуориметра FACStar plus (визначення імунофенотипу лімфоцитів CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD56+), статистичні (оцінка достовірності отриманих результатів).

Статистичну обробку отриманих даних проведено з використанням коректних комп'ютерних технологій, за допомогою методу варіаційної статистики з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel та Libre Office Calc. Для всіх статистичних оцінок проводилася перевірка їхньої статистичної значущості на рівні не нижче ніж 95,0 % ( $p < 0,05$ ). Цифрові дані не тільки статистично оброблені, але й достатньо проаналізовані.



Дизайн дослідження, обраний для досягнення мети даної наукової роботи, свідчить про логічну послідовність виконання всіх етапів дослідження. Рівень використаних наукових методів дослідження та методів статистичної обробки та аналізу дозволяють стверджувати, що подані автором наукові положення та висновки є науково обґрунтованими та достовірними.

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

За результатами дослідження опубліковано 4 наукові статті. Опубліковані наукові праці адекватно репрезентують зміст дисертаційного дослідження, відображаючи його ключові результати відповідно до сформульованих цілей та поставлених завдань. Вони свідчать про послідовність реалізації наукової концепції та забезпечують її належну апробацію серед фахівців.

#### **7. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

Згідно з експертним висновком про перевірку на наявність плагіату, затвердженого в.о. директора ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України» Тронько М.Д. 04.08.2025, комісія з питань академічної доброчесності та етики науково-педагогічних працівників в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», перевібивши дисертаційну роботу 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» не встановила ознак плагіату. Оригінальність даної роботи станом на 04.08.2025 року становить коефіцієнт подібності 1 – 10,88%, коефіцієнт цитування – 0,57%, і згідно з «Положенням про академічну доброчесність наукових працівників і здобувачів наукового ступеня доктора філософії та доктора наук» робота допускається до захисту. У тексті дисертації й оприлюднених наукових статтях відсутні вигадані чи неперевірені статистичні дані, результати експериментів, розрахунків, емпіричних досліджень, фотографій, необґрунтоване корегування результатів

власних наукових досліджень та наведення неповної або викривленої інформації про апробацію результатів досліджень. У ході аналізу роботи не було виявлено часткового або повного оприлюднення здобувачем наукових результатів, отриманих іншими особами, як результатів власного дослідження, також не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

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

Дисертаційна робота охоплює 227 сторінок друкованого тексту (185 сторінок основного тексту) й містить анотації двома мовами (українською та англійською), вступ, огляд сучасної наукової літератури, розділ із характеристикою матеріалів і методів дослідження, чотири розділи, присвячені власним результатам, підсумковий аналіз із узагальненням одержаних даних, практичні рекомендації та список використаних джерел, що нараховує 354 найменувань. Текст наочно доповнено 14 таблицями й 48 ілюстраціями.

Анотація містить стисле відображення ключових результатів дослідження з акцентом на їх наукову новизну та прикладну цінність. У вступі дотримано класичної структури: наведено обґрунтування актуальності обраної тематики, охарактеризовано зв'язок дослідження з чинними науково-дослідними програмами та планами, чітко сформульовано мету й завдання роботи, окреслено об'єкт, предмет і використані методи дослідження. Також висвітлено наукову новизну одержаних результатів, їхнє практичне значення, особистий внесок здобувача, відображено апробацію основних положень дисертації, публікаційну активність, структуру й обсяг дослідницької праці.

Мета дослідження чітко окреслює його наукову спрямованість, визначає загальний вектор роботи, логічно пов'язує поставлені завдання між собою та з обраною методологією, слугуючи концептуальним підґрунтям для досягнення очікуваних результатів.

*Розділ 1* присвячений сучасному баченню проблеми поєднання цукрового діабету 2 типу та постковідних змін імунної системи. У



літературному огляді ґрунтовно висвітлено ключові аспекти патогенезу хвороби, зокрема роль хронічного запалення, змін клітинного і гуморального імунітету, а також можливості терапевтичного впливу метформіну. Аналіз базується на широкій добірці сучасних публікацій та демонструє глибоке знання автором світових наукових тенденцій, що дозволило цілісно відобразити стан проблеми та підкреслити актуальність подальших досліджень.

У *розділі 2* наведено детальну характеристику пацієнтів, розподіл їх на дослідницькі групи та підгрупи відповідно до дизайну дослідження. Використані методи повністю відповідають завданням дослідження та відповідають сучасним вимогам доказової медицини. Вибір методології дослідження є обґрунтованим та відображає системний підхід до вивчення проблеми.

У *3 розділі* представлено результати дослідження лейкоцитарного складу периферичної крові у пацієнтів з вперше діагностованим цукровим діабетом 2 типу на тлі постковідного стану. Дисертант наочно показав відмінності між групами хворих з різним індексом маси тіла, а також порівнював їх з показниками осіб доковідного періоду. Продемонстровано закономірні зрушення у вигляді лейкоцитозу, нейтрофіліозу, моноцитозу та лімфоцитопенії, що свідчить про активацію системного запалення. Викладені дані є вагомим внеском у розуміння особливостей імунної відповіді при дебюті ЦД2 у постковідний період.

*4 розділ* присвячений дослідженню імунофенотипу лімфоцитів у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2 типу з нормальною та надлишковою масою тіла. За допомогою сучасних методів проточної цитометрії дисертант довів, що у постковідних хворих характерним є зниження основних субпопуляцій лімфоцитів. Виявлені зміни свідчать про дисбаланс клітинного імунітету, який відіграє ключову роль у патогенезі захворювання. Систематичний виклад матеріалу підкреслює ґрунтовність роботи і демонструє високий рівень методологічного підходу до аналізу.

У *5 розділі* наведено результати оцінки рівнів цитокінів у периферичній крові у хворих із вперше встановленим ЦД2 в порівнянні з нормоглікемічними особами. Дисертант переконливо показав, що у пацієнтів у постковідному періоді спостерігається підвищення концентрацій прозапальних цитокінів на тлі зниження протизапальних. Такий дисбаланс є свідченням вираженої імунної активації та формує патофізіологічні передумови дебюту діабету. Розділ відзначається логічною побудовою та глибоким аналізом отриманих результатів.

У *6 розділі* увагу приділено впливу терапії метформіном на клініко-імунологічні показники. Дисертант довів, що застосування цього препарату сприяє нормалізації лейкоцитарної формули, відновленню балансу субпопуляцій лімфоцитів і зниженню рівнів прозапальних цитокінів. Представлені дані переконливо підтверджують плейотропний протизапальний та імуномодуючий ефект метформіну у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 у постковідному періоді. Матеріал подано чітко, з детальним аналізом динаміки показників до та після лікування, що свідчить про високу практичну значущість роботи.

У *7 розділі* здійснено узагальнення всіх отриманих результатів. Дисертант комплексно проаналізував взаємозв'язки між метаболічними та імунологічними порушеннями, підкресливши ключову роль постковідних змін у формуванні патології. Особливу увагу приділено доведенню патогенетичної обґрунтованості застосування метформіну як терапевтичного засобу з імуномодуючим потенціалом. Узагальнення є логічним завершенням дослідження, підсумовує його наукову новизну та підтверджує практичну цінність отриманих результатів.

Список використаної літератури містить достатню кількість закордонних та вітчизняних джерел (354), оформлений правильно, відповідає вимогам.

**9. Висновки** логічно впливають із проведеного дослідження, повністю відповідають поставленим завданням та обґрунтовано підтверджують



ефективність запропонованих підходів. Дослідження відзначається високим методологічним рівнем і глибоким аналітичним опрацюванням отриманих результатів.

**10. Практичні рекомендації** сформульовані в дисертаційній роботі, мають суттєве значення для клінічної практики. Дисертант обґрунтовує необхідність більш розширеного обстеження пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2 типу у постковідному періоді, що включає визначення показників лейкоцитарної формули, індексу запалення ВНЛ, імунофенотипу лімфоцитів та оцінку цитокінового профілю. Використання індексу ВНЛ як доступного та інформативного маркера дозволяє своєчасно виявляти системне запалення, що має особливе значення у хворих із надлишковою масою тіла. Отримані результати підтверджують доцільність застосування метформіну не лише як базового цукрознижувального препарату, а й як засобу з вираженими імуномодуючими та протизапальними властивостями, що сприяє нормалізації лейкоцитарного складу крові, відновленню балансу клітинного імунітету та корекції цитокінових порушень. Запропоновані підходи можуть бути використані для вдосконалення діагностики, індивідуалізації терапії та профілактики ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в постковідний період, що значно підвищує ефективність лікування та має беззаперечну практичну цінність.

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Сформульовані в дисертації положення, висновки, і практичні рекомендації є науково обґрунтованими. Принципових зауважень по суті викладеної роботи немає. Незначні недоліки у вигляді стилістичних та орфографічних помилок не мають принципового значення і не знижують позитивної оцінки роботи.

У контексті наукової дискусії доцільно було б отримати відповіді на такі запитання:

1. За даними Вашого дослідження, які патогенетичні фактори обумовлюють виникнення нейтрофілозу та моноцитозу у хворих при вперше виявленому ЦД2 в постковідному періоді?

2. Створена Вами когорта хворих охоплює доволі широкий віковий інтервал, чи були і які найбільш часті кардіо-респіраторні прояви і ускладнення зберігалися у хворих Вашої когорти на тлі перенесеного COVID-19?

### **Висновок.**

Дисертаційна робота відзначається високим рівнем наукової новизни та вагомою практичною цінністю. Отримані результати суттєво поглиблюють сучасні уявлення про патогенез дебюту цукрового діабету 2 типу в постковідний період, а також доводять патогенетичну обґрунтованість застосування метформіну як препарату з плейотропними, імуномодулюючими та протизапальними властивостями. Викладені наукові положення, висновки та практичні рекомендації є достовірними, добре аргументованими та можуть бути впроваджені в практику охорони здоров'я з метою оптимізації діагностики, лікування та профілактики ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу після перенесеної коронавірусної інфекції.

У підсумку, 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», а сам дисертант заслуговує присудження ступеня доктор філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація 14.01.14 «Ендокринологія».

**Офіційний опонент,**  
завідувачка кафедри ендокринології  
Івано-Франківського національного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професорка

