

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0825U003634

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 01-09-2025

**Статус:** Запланована

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**



## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Гетьман Наталія Владиславівна

2. Natalia Het'man

**Кваліфікація:**

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0009-0003-2861-0791

**Вид дисертації:** доктор філософії

**Аспірантура/Докторантура:** так

**Шифр наукової спеціальності:** 222

**Назва наукової спеціальності:** Медицина

**Галузь / галузі знань:** охорона здоров'я

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Ендокринологія

**Дата захисту:**

**Спеціальність за освітою:** лікувальна справа

**Місце роботи здобувача:** Державна установа "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України"

**Код за ЄДРПОУ:** 02012013

**Місцезнаходження:** вул. Вишгородська, буд. 69, Київ, 04114, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія медичних наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Академічний

### III. Відомості про організацію, де відбувся захист

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** PhD 10825

**Повне найменування юридичної особи:** Державна установа "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України"

**Код за ЄДРПОУ:** 02012013

**Місцезнаходження:** вул. Вишгородська, буд. 69, Київ, 04114, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія медичних наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Академічний

### IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

**Повне найменування юридичної особи:** Державна установа "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України"

**Код за ЄДРПОУ:** 02012013

**Місцезнаходження:** вул. Вишгородська, буд. 69, Київ, 04114, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія медичних наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Академічний

### V. Відомості про дисертацію

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 76.29, 76.29.37, 76.29.37.13, 76.29.37.17

**Тема дисертації:**

1. Клініко-імунологічні показники у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу з надлишковою масою тіла до та після застосування метформіну у постковідний період
2. Clinical and immunological indicators in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and excess body weight before and after the use of metformin against the background of post-COVID period

**Реферат:**

1. Мета дисертаційної роботи визначити клініко-імунологічні показники у хворих з дебютом ЦД2 у постковідний період та встановити терапевтичний вплив метформіну на дані параметри у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 з нормальною та надлишковою масою тіла на тлі перенесеного коронавірусного захворювання. Була сформована когорта з 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. Вік пацієнтів складав 40-73 років. Групи були з рівномірним гендерним розподілом та не мали в анамнезі серцево-судинних, онкологічних та інших системних і запальних захворювань. Усі пацієнти, включені до дослідження, відповідали критеріям включення та невключення/виключення. Дисертаційна робота присвячена дослідженню патогенетичних і клініко-імунологічних аспектів такого патологічного поєднання, а також вибору найефективніших терапевтичних стратегій лікування пацієнтів з дебютом ЦД2 після перенесеної коронавірусної інфекції. ЦД та COVID-19 мають двонаправлений зв'язок. Відомо, що неадекватний глікемічний контроль призводить до порушення імунної відповіді на інфекцію у пацієнтів з ЦД2 на основі змін як цитокінового профілю, так і імунних відповідей, включаючи активацію Т-клітин та макрофагів, що тривало зберігаються у постковідному періоді. Ці порушення, які ймовірно, поглиблюються на тлі перенесеної коронавірусної інфекції, натеper достеменно не досліджені. Також на сьогодні відсутні дані, про взаємозв'язок імуносупресивного стану у постковідний період з дисфункцією бета-клітин і розвитком ЦД2. В дослідженні запропонована нова концепція метаболічної дисфункції після інфекції SARS-CoV-2 і використання поздовжнього когортного дизайну. Останні дані ідентифікують підшлункову залозу людини як мішень інфекції SARS-CoV-2 і припускають, що інфекція  $\beta$ -клітин може сприяти метаболічній дисрегуляції, що спостерігають у пацієнтів із COVID-19. Проте, чи пролонгуються ці зміни в постковідному періоді, наразі, невідомо. Метформін став найчастіше призначуванним цукрознижувальним препаратом пацієнтам із ЦД2 у багатьох країнах світу. Механізми терапевтичної дії метформіну при ЦД2 залишаються недостатньо вивченими, а ролі імунної системи у механізмі терапевтичного дії метформіну присвячені лише поодинокі роботи. Як відомо, ЦД2 відносять до запальних імунообумовлених захворювань. У малочисельних проспективних дослідженнях було встановлено, що застосування метформіну у хворих на ЦД2 призводить до зниження активності запального процесу. Одночасно фіксували також зниження рівня прозапальних цитокінів IL-1 $\alpha$ , IL-6, а також відзначали позитивну клінічну динаміку в цієї групи хворих на ЦД2. Таким чином, як демонструють останні дані літератури, метформін водночас з цукрознижувальним ефектом має самостійний сприятливий терапевтичний вплив, зокрема на нормалізацію функції імунітету та ослаблення інтенсивності низькоградієнтного запалення, що лежить в основі патогенезу ЦД2. Наявні роботи підтверджують сучасну гіпотезу, що ЦД2 є специфічним запальним захворюванням, проте дискусійними залишаються питання щодо механізмів терапевтичного впливу метформіну на імунну систему у хворих на ЦД2. Подальше глибоке вивчення ролі імунної системи у механізмі дії метформіну у пацієнтів з дебютом ЦД2 в постковідному періоді має ключове значення для більш спрямованого науково-обґрунтованого застосування цього препарату для терапії ЦД2 на постковідному тлі. Дослідження проведено з використанням наступних методів: загальноклінічних, антропометричних, біохімічних, імуноферментних, проточної цитометрії з використанням лазерного цитофлуориметра FACStar plus ("Becton Dickinson", США), статистичних. В результаті проведення досліджень на підставі виявлення поєднаних дисрегуляторних змін вродженого та адаптивного імунітету і системного низькоінтенсивного запалення у хворих з вперше виявленим ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла на тлі перенесеного коронавірусного захворювання, встановлені основні клініко-імунологічні механізми дебюту ЦД2 у постковідному періоді та доведено патогенетичну обґрунтованість застосування метформіну як лікарського засобу з потужними властивостями імуномодулятора при визначенні терапевтичних стратегій у хворих з дебютом ЦД2 і різним ІМТ на тлі пост-COVID-19. Аналіз результатів комплексного клініко-імунологічного дослідження дозволяє оптимізувати діагностику та лікування пацієнтів з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла у постковідний період. Таким чином, результати виконаного дисертаційного дослідження вирішують науково-практичне завдання клінічної діабетології – патогенетично обґрунтовують вибір цілеспрямованої терапії метформіном хворих з вперше виявленим ЦД2 і різним ІМТ у постковідний період. Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, коронавірусна хвороба (COVID-19), індекс маси тіла, імунітет, лейкоцитарний склад крові, відношення нейтрофілів до лімфоцитів, ожиріння, імунофенотип лімфоцитів, цитокіни, метформ

2. The aim of the PhD work is to determine the clinical and immunological indicators in patients with the debut of type 2 diabetes (T2D) in post-COVID period and to establish the therapeutic effect of metformin on these

parameters in patients with newly diagnosed T2D with normal and overweight body weight against the background of a previous coronavirus disease. To achieve this goal, a cohort of 190 patients (49 patients with newly diagnosed T2D who had COVID-19 in past and 48 patients with debut of T2D and different body mass, and with manifestation of disease in prepandemic period). The groups were evenly distributed by gender and had no history of cardiovascular, oncological and other systemic and inflammatory diseases. All patients included in the study met the inclusion/exclusion criteria. For resolving the tasks of study, the states of carbohydrate (glycemic profile, glycosylated hemoglobin) and lipid metabolism, body mass index in patients with T2D debut and normal and overweight body mass after suffering COVID-19 were analysed. The number of leukocytes and leukocyte composition of the blood using a hematological analyzer, as well as simultaneously in blood smears in patients with T2D and normal and overweight body mass on the background of post-COVID state before and after metformin therapy was determined. The RNL inflammatory index as a marker of low-intensity chronic inflammatory process in patients with T2D debut and normal and overweight body mass on the background of post-COVID before and after metformin therapy was determined. The immunophenotype of lymphocytes in PB: CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD56+ T-cells in patients with T2D and normal and overweight body mass after COVID-19 before and after metformin therapy was determined. The concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-10, IL-17, TNF) in PB serum by ELISA in patients with T2D and normal and overweight body mass after coronavirus infection before and after metformin therapy were determined. The relationships between indicators of carbohydrate and lipid metabolism and the main immunological parameters of innate and adaptive immunity in patients with T2D debut and normal and overweight body mass in post-COVID period and against the background of metformin therapy was identified. The dynamics of the main clinical and laboratory indicators characterizing the states of carbohydrate, lipid metabolism, and immunological and pro-inflammatory states against the background of metformin therapy in patients with type 2 diabetes and normal and overweight body mass was evaluated. This dissertation work is devoted to the study of pathogenetic and clinical aspects of this pathological combination, as well as the selection of the most effective therapeutic strategies for the treatment of patients with the debut of type 2 diabetes after a previous coronavirus infection. Diabetes and COVID-19 have a bidirectional relationship. There is also currently no data on the relationship between the immunosuppressive state in post-COVID with beta-cell dysfunction and the development of T2D. This study proposes a new concept of metabolic dysfunction with new onset after SARS-CoV-2 infection using a longitudinal cohort design. It was found that the use of metformin in patients with T2D leads to a decrease in the activity of the inflammatory process in them. At the same time, a decrease in the level of pro-inflammatory cytokines IL-1 $\alpha$ , IL-6 was also recorded, and positive clinical dynamics were also noted in this group of patients with T2D. At present, there are only a few works describing that metformin has multiple pleiotropic effects, including immunomodulation, antiviral and anti-inflammatory effects, which may affect the course of the disease in patients with diabetes after COVID-19. The next methods were used in this study: general clinical, anthropometric, biochemical, instrumental, immunoenzymatic, flow cytometry using a laser cytofluorimeter FACStar plus ("Becton Dickinson", USA), statistical. The analysis of the results of a comprehensive clinical and immunological study allows to optimize the diagnosis and treatment of patients with the debut of type 2 diabetes with normal and overweight body mass in post-COVID. The results obtained in the dissertation solve the scientific and practical tasks of clinical diabetology – pathogenetically justified choice of targeted metformin therapy for patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and different BMI in post-COVID. Thus, the obtained research results allow to improve the therapeutic strategies for the treatment of patients with the debut of type 2 diabetes and normal and overweight body mass who are in the post-COVID period. Keywords: type 2 diabetes mellitus, coronavirus disease (COVID-19), body mass index, immunity, leukocyte composition of blood, neutrophil to lymphocyte ratio, obesity, lymphocyte immunophenotype, cytokines, metformin.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:** Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

**Підсумки дослідження:** Нове вирішення актуального наукового завдання

**Публікації:**

- 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
- 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
- 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
- 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>

**Наукова (науково-технічна) продукція:** методи, теорії, гіпотези

**Соціально-економічна спрямованість:** поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

**Охоронні документи на ОПІВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впроваджено

**Зв'язок з науковими темами:** 0123U100933

## **VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Попова Вікторія Василіївна

2. Viktoria V. Popova

**Кваліфікація:** д. мед. н., ст. наук .співр., 14.01.14

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-4116-0671

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Державна установа "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України"

**Код за ЄДРПОУ:** 02012013

**Місцезнаходження:** вул. Вишгородська, буд. 69, Київ, 04114, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія медичних наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Академічний

## **VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

### **Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Юзвенко Тетяна Юріївна

2. Tetiana Yuzvenko

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.01.14

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-4229-2075

**Додаткова інформація:** Scopus ID: 57205556487

**Повне найменування юридичної особи:** Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

**Код за ЄДРПОУ:** 22863747

**Місцезнаходження:** Кловський узвіз, буд. 13-а, Київ, 01021, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Галузевий

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Урбанович Аліна Мечиславівна

2. Alina M. Urbanovych

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.01.14

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-3676-7345

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Львівський державний медичний університет ім. Д.Галицького МОЗ України

**Код за ЄДРПОУ:** 02010796

**Місцезнаходження:** , Львів, 29010, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Університетський

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Скрипник Надія Василівна

2. Nadiya V. Skrypnyk

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.01.14

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-1294-7042

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Івано-Франківський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010758

**Місцезнаходження:** вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Університетський

**Рецензенти****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Вишневська Ольга Анатоліївна

2. Olha Vishnevskaya

**Кваліфікація:** к.мед.н., 14.01.14

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-8668-8381

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Не застосовується

**VIII. Заключні відомості**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові**  
**голови ради**

Черська Марія Сергіївна

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові**  
**головуючого на засіданні**

Черська Марія Сергіївна

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

Гончар Ірина Володимирівна

**Реєстратор**

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є  
відповідальним за реєстрацію наукової  
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна