Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U101144

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 06-11-2023

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Прибила Ольга Володимирівна
2. Olga V. Prybyla

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-2212-1172

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Ендокринологія

Дата захисту: 22-12-2023

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

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): 2920

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

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

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.29.37

Тема дисертації:

1. Особливості обміну сечової кислоти при фармакологічній селективній блокаді натрій-глюкозного транспортеру 2 типу у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від гормонально-метаболічних фенотипів

2. Peculiarities of uric acid metabolism indices during pharmacological selective blockade with sodium-glucose transporter-2 in type 2 diabetic patients depending on the hormonal-metabolic phenotype

Реферат:

1. Мета роботи полягала в дослідженні особливостей обміну сечової кислоти у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від фенотипів ожиріння на тлі терапії дапагліфлозином. Обстежено 165 хворих на ЦД 2 типу (71 жінка та 94 чоловіки, віком від 32 до 82 років, тривалість ЦД від 1 до 32 років), без суттєвих порушень ниркової функції та важких ССЗ, середній рівень HbA1c 8,95±1,99% на тлі попереднього лікування. Створено групи пацієнтів: 1– без ожиріння (без ожиріння та з надмірною масою тіла, ІМТ < 30 кг/м2; n = 72, ж/ч = 33/39); 2 – з встановленим ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м2; n = 93, ж/ч = 38/55). У межах кожної групи вперше було виділено підгрупи з нормальним (ВЖ < 12 од; n = 44/26 у групах 1 і 2) та з підвищеним (ВЖ ≥ 12 од; n =

28/67, відповідно по групах) рівнями вісцерального жиру, який визначався за допомогою методу біоімпедансу. Проаналізовано особливості показників антропометрії та композиції тіла (за методом біоімпедансу), а також характеристики вуглеводного обміну, ліпідного спектру сироватки крові, обміну сечової кислоти та гормональні показники, а саме рівні інсуліну та гормонів кори наднирникових залоз (ГКН): кортизолу та ДГЕА-С у відповідних підгрупах пацієнтів. Обговорення і висновки. Фенотип без ожиріння, особливо субфенотип з нормальним рівнем ВЖ супроводжувався нижчими рівнями урикемії, порівняно з особами з ожирінням, завдяки меншій реабсорбції уратів, за умов нижчих середніх концентрацій інсуліну, рівнів ВЖ та % загального жиру, що характеризує переважно катаболічний тип метаболізму. В групі без ожиріння виявлено підвищені показники кліренсу та фракційної екскреції уратів, які, можливо, пов'язані з компенсаторним посиленням елімінації СК в ниркових канальцях. Найвищі значення ГГФРТ у даній групі вказують на відносний дефіцит анаболічного шляху реутилізації. При фенотипі ожиріння зафіксовано вищі рівні урикемії, знижені показники елімінації СК (висока реабсорбція) та вищі показники реутилізації уратів (знижене значення ГГФРТ), що асоціювалось підвищенням показників об’єму талії, товщини шкірної складки, рівнів вісцерального жиру. Перелічені ознаки вказують на переважно анаболічний тип метаболізму при ожирінні, який характеризується посиленням ліпогенезу з накопиченням ліпідів у жировій тканині та посиленням синтезу пуринів de novo під впливом високих концентрацій інсуліну. Високий рівень інсуліну також чинить гіпоурикозуричний ефект за рахунок впливу на експресію транспортерів уратів. У пацієнтів без ожиріння більша деградація пуринів та ліполіз можуть бути зумовлені виявленими підвищеним рівнем кортизолу та зниженим – ДГЕА-С, тобто збільшенням відношення кортизол/ДГЕА-С у порівнянні з пацієнтами з ожирінням. Відносно високі рівні кортизолу в групі без ожиріння можна пов’язати із зафіксованою вищою активністю ферменту 11□- гідроксистероїддегідрогенази (11□-ГСД). В осіб з ожирінням переважання анаболічних процесів може бути пов'язано з відносно високими рівнями анаболічних гормонів (інсуліну та ДГЕА-С) та нижчим рівнем кортизолу. Подібні зміни визначалися і у жінок. Другим етапом було дослідження ефективності дапагліфлозину у корекції виявлених порушень у пацієнтів з різними фенотипами. В осіб без ожиріння та з ожирінням після довгострокової терапії іНЗКТГ2 (12 місяців), поряд із поліпшенням глікемічного контролю та зниженням ІМТ, зафіксовано зменшення відсоткового вмісту жиру та паралельне збільшення гідратації, збільшення м’язової маси та покращання оцінки тілобудови і скелетно-вісцерального індексу у всіх підгруп пацієнтів з загальним та/або вісцеральним ожирінням. У підгрупі з високим ВЖ без загального ожиріння виявлено достовірне зниження ТГ та ХС-ЛПНЩ. Після лікування відзначено зниження рівнів урикемії в порівнянні з початковими значеннями у групі пацієнтів з загальним ожирінням. При цьому спостерігалось підвищення кліренсу СК у всіх підгрупах пацієнтів та фракційної екскреції СК у підгрупах з підвищеним ВЖ, без суттєвих змін швидкості клубочкової фільтрації ендогенного креатиніну. Дані зміни свідчать про зниження ниркової реабсорбції СК у проксимальних канальцях в усіх підгрупах. Показано, що терапія іНЗКТГ2 сприяла нормалізації балансу ГКН. Виявлено різницю у клінічному ефекті терапії іНЗКТГ2 на співвідношення концентрації кортизолу і ДГЕА-С між групами пацієнтів із фенотипом без ожиріння та з ожирінням через 12 місяців лікування іНЗКТГ2. У пацієнтів без ожиріння з переважанням катаболічного метаболізму терапія дапагліфлозином сприяла підвищенню рівня ДГЕА-С та підвищенню відношення кортизол/ДГЕА-С. Результати підтверджують доцільність застосування терапії іНЗКТГ2 та її ефективність щодо оптимізації морфо-метаболічних характеристик у пацієнтів з ЦД 2 типу з різними фенотипами. Ключові слова: цукровий діабет, ожиріння, метаболічний синдром, композиція тіла, обмін сечової кислоти, ліпідний спектр, інсулін, кортизол, дегідроепіандростерон, НЗКТГ2, дапагліфлозин, діагностика, індивідуальний підхід, серцево-судинні захворювання, глікований гемоглобін, фенотип, фармакотерапія

2. The aim was to investigate the peculiarities of uric acid metabolism in patients with type 2 diabetes depending on the phenotypes of obesity under the conditions of therapy with dapagliflozin. 165 patients with type 2 diabetes were examined (71 women and 94 men, aged from 32 to 82 years, duration of diabetes from 1 to 32 years), without significant impairment of renal function and severe CVD, who had poor T2D compensation during previous treatment. Groups of patients were formed: 1 – non-obese (BMI < 30 kg/m2; n = 72, w/m = 33/39); 2 – diagnosed

obesity (BMI ≥ 30 kg/m2; n = 93, w/m = 38/55). Within each group, subgroups were distinguished with a normal level of visceral fat (VF < 12 units), n = 44/26 in groups 1 and 2, and subgroup with increased (VF ≥ 12 units), n = 28/67, respectively. The peculiarities of anthropometric and body composition indices (by bioimpedance method), as well as the characteristics of carbohydrate metabolism, serum lipid spectrum, uric acid metabolism and hormonal parameters, namely the levels of insulin and glucocorticoids: cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA-S) in the groups of patients, were analyzed. It was found that the non-obese phenotype was accompanied by lower levels of uricemia compared to obese individuals, due to lower urate reabsorption, under conditions of lower mean insulin concentrations, lower VF and total fat % levels, which characterizes predominantly catabolic type of metabolism. In group 1, an increased level of UA clearance and urate fractional excretion were found, which possibly related to a compensatory increase in the elimination of UA in the renal tubules. The highest values of HGFRT in this group indicates a relative deficiency of the anabolic pathway of reutilization. In the obese phenotype, higher levels of uricemia, reduced rates of UA elimination (high reabsorption), and higher rates of urate reutilization (reduced HGFRT value) were recorded, which was associated with such external signs as increased waist, skinfold thickness, and VF levels. The listed signs indicate predominantly anabolic type of metabolism in obesity, which is characterized by increased lipogenesis with lipids accumulation in adipose tissue and increased de novo purines synthesis under the influence of relatively high concentrations of insulin. A high level of insulin also exerts a hypouricosuric effect by influencing the expression of urate transporters .In non-obese patients, higher purine degradation and lipolysis may be due to the elevated cortisol and decreased DHEA-S levels, i.e., an increase in the cortisol/DHEA-S ratio compared to obese patients. Relatively high levels of cortisol in the non-obese group can be attributed to the higher activity of the enzyme 11□-GSD. In contrast to the group of non-obese individuals, the predominance of anabolic processes in obese individuals may be associated with relatively high levels of anabolic hormones (insulin and DHEA-S) and lower levels of cortisol. It has been shown that in non-obese and obese subjects after long-term treatment with dapagliflozin (12 months), there was a decrease in body fat percentage and a parallel increase in hydration, an increase in muscle mass, and an improvement of body composition and skeletal / visceral index along with improvements in glycemic control and a decrease in BMI. A significant decrease in TG was found in the non-obese subgroup with high VF, and a trend was observed in both subgroups with obesity. After treatment, a decrease in uricemia levels in subgroups with obesity. At the same time, an increase in UA clearance and fractional UA excretion was observed, without significant changes in the rate of glomerular filtration of endogenous creatinine. These changes indicate a decrease in renal SC reabsorption in the proximal tubules. A decrease in UA levels in obese patients can also be explained by a decrease in the amount of general and especially visceral fat, where UA production occurs. It was shown that SGLT2i therapy contributed to the normalization of the GC balance. A significant difference in the clinical effect of 12-months SGLT2i therapy on the cortisol and DHEA-S ratio between groups of patients with a non-obese and obese phenotype was revealed. In non-obese patients, dapagliflozin therapy increased the level of DHEA-S and the cortisol/DHEA-S ratio. Positive metabolic effects in patients with an obese phenotype are obviously associated with improving carbohydrate and lipid /metabolism and body composition. The obtained results confirm the feasibility of using SGLTi therapy and confirm effectiveness in optimizing of morpho-metabolic characteristics in T2DM patients with different phenotypes. Key words: diabetes, obesity, metabolic syndrome, body composition, uric acid metabolism, lipid spectrum, insulin, cortisol, dehydroepiandrosterone, SGLT2i, dapagliflozin, diagnosis, individual approach, cardiovascular diseases, glycated hemoglobin, phenotype, pharmacotherapy

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: Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

Публікації:

- Прибила О, Зінич О, Кушнарьова Н, Ковальчук А, Корпачев В, Шупрович А, Шишкань-Шишова К. Особливості показників обміну сечової кислоти у чоловіків і жінок із цукровим діабетом 2 типу в залежності від фенотипу. Problems of Endocrine Pathology.2022; 79 (1): 57–64
- Кушнарьова Н, Зінич О, Прибила О, Ковальчук А, Корпачев В, Шишкань-Шишова К. Аналіз жирнокислотного спектру вільних жирних кислот сироватки крові та показників ліпідів у хворих на цукровий діабет 2 типу як складова метаболомічного профілювання при терапії дапагліфлозином. Проблеми ендокринної патології. 2022; 79(3): 27-34
- Зінич О, Шупрович А, Прибила О, Кушнарьова Н, Ковальчук А, Корпачев В, Шишкань-Шишова К. Особливості анаболічно-катаболічного балансу пуринів у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу з різним метаболічним фенотипом. Проблеми ендокринної патології. 2023; 80 (1): 22–29
- Прибила О, Зінич О, Кушнарьова Н, Ковальчук А, Шишкань-Шишова К. Визначення функціональної активності надниркових залоз у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з різними гормонально-метаболічними фенотипами. Міжнародний ендокринологічний журнал. – Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2023; 19 (2): 94–99
- Prybyla O. Pharmacokinetic characteristics and morphometric effects of sodium-glucose contransporter-2 inhibitors in men and women with type 2 diabetes mellitus (literature review and own results). International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2021; 17 (4): 293–303
- Прибила О, Зінич О, Корпачев В, Кушнарьова Н, Ковальчук А, Гуріна Н, Шупрович А. Клінічне фенотипування хворих на цукровий діабет 2-го типу: конституційні, антропометричні, метаболічні маркери різних фенотипів. Український медичний часопис. 2020; 3(2): 137
- Зінич О, Шупрович А, Кушнарьова Н, Прибила О, Ковальчук А, Гуріна Н, Корпачев В. Показники композиції тіла та обміну сечової кислоти, які маркери метаболічного фенотипу чоловіків із нормоурикемією, хворих на цукровий діабет 2 типу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020; № 4: 50–60
- Кушнарёва НН, Зиныч ЛВ, Ковальчук АВ, Прибила ОВ, Шишкань-Шишова ЕА. The influence of therapy with incretinometics and glyflosins on the function of alpha and beta cells of the pancreas in patients with type 2 DM. World Science, 2021; 3: 64
- Kushnarova N, Zinych O, Kovalchuk A, Prybyla O, Shyshkan-Shyshova K. Mechanisms of the influence of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on ldl receptor function and cardiovascular risk in type 2 DM (literature review). World Science; 2022; 5: 77
- Prybyla OV, Zinych OV, Kushnarova NM, Kovalchuk AV, Korpachev VV, Shuprovych AA, Shyshkan-Shyshova KO. Metabolic changes in women and men with type 2 dm on ISLGT-2 treatment. World Science. 2022; 2: 74
- Кушнарьова НМ, Корпачев ВВ, Корпачева-Зінич ОВ, Гуріна НМ, Прибила ОВ. Відношення кортизол/ДГЕА та показники ліпідного профілю сироватки крові хворих на цукровий діабет 2 типу з різним індексом вісцерального ожиріння. Science Rise. 2016; 3 (18): 19–25

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: 0116U002164; 0119U001083; 0122U000419

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Зінич Олеся Вадимівна

2. Olesia V. Zinych

Кваліфікація: д. мед. н., с.н.с., 14.01.14

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-0516-0148

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

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Комісаренко Юлія Ігорівна

2. Yulia I. Komisarenko

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-9912-4879

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 02010787

Місцезнаходження: бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Юзвенко Тетяна Юріївна

2. Tetiana Y. Yuzvenko

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-4229-2075

Додаткова інформація:

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:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Власенко Марина Володимирівна
2. Maryna Vlasenko

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-3285-5727

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Код за ЄДРПОУ: 02010669

Місцезнаходження: вул. Пирогова, буд. 56, Вінниця, Вінницький р-н., 21018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Соколова Любов Костянтинівна
2. Lyubov K. Sokolova

Кваліфікація: д.мед.н., с.н.с., 14.01.14

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-0011-0106

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

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Орленко Валерія Леонідівна
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Орленко Валерія Леонідівна
Відповідальний за підготовку облікових документів	Гончар Ірина Володимирівна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна