# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0824U001592

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 18-04-2024

**Статус:** Запланована

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**

## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Шишкань-Шишова Катерина Олександрівна
2. Kateryna O. Shyshkan-Shyshova

**Кваліфікація:**

**Ідентифікатор ORCHID ID:** 0000-0003-0939-5902

**Вид дисертації:** доктор філософії

**Шифр наукової спеціальності:** 222

**Назва наукової спеціальності:** Медицина

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

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

**Дата захисту:** 15-05-2024

**Спеціальність за освітою:** лікар

**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 дисертацію

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** 5360

**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, 76.29.29, 76.29.37

### Тема дисертації:

1. 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.

2. Clinical and laboratory validation of the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists depending on the metabolic activity of the intestinal microbiome and morpho-phenotypic features of type 2 diabetic patients.

### Реферат:

1. Мета роботи полягала в дослідженні особливостей впливу агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 на метаболічну активність мікробіому кишківника залежно від морфо-фенотипових характеристик пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Проаналізовані результати обстеження 153 пацієнтів з ЦД 2 типу віком від 31 до 75 років, середній рівень HbA1c становив 7,83±1,55 % на тлі попереднього лікування. Вимірювали

антропометричні параметри, індекс маси тіла (ІМТ), композицію тіла (методом біоелектричного імпедансу), характеристики вуглеводного, ліпідного обмінів, рівні ГПП-1 та мікробіальних метаболітів (КЛЖК і ТМАО), концентрацію в сироватці крові маркера оксидативного стресу 8-ізо-PGF2α. Обговорення і висновки. Після ранжування за значенням ІМТ, пацієнти були розподілені на 4 групи, між якими провели порівняння рівнів 8-ізо-PGF2α та КЛЖК. Встановлено, що одночасно зі збільшенням ІМТ, відсоткового вмісту жиру, рівня вісцерального жиру, спостерігалось підвищення концентрації 8-ізо-PGF2α ($p<0,05$). Виявлено зворотні кореляційні зв'язки між значеннями ІМТ та рівнями КЛЖК в копрофільтраті ($p<0,05$), тобто виявлено зв'язок між ознаками фенотипу ожиріння, ступенем оксидативного стресу організму хворих на ЦД 2 типу та функціональною активністю кишкових бактерій, а саме синтезом КЛЖК. При дослідженні взаємозв'язків між фенотиповими морфологічними ознаками, функцією кишкової мікробіоти, оцінюваної за рівнем КЛЖК, та показниками тестів для оцінки психоемоційного стану за допомогою анкетування (n=101) відзначено достовірну пряму кореляцію балів за оцінкою гормонального дисбалансу кортизолу з рівнями загального і вісцерального жиру, які своєю чергою проявляли достовірну кореляцію з оцінками за шкалою тривоги та депресії, дистресу при діабеті. Ці дані вказують на доцільність застосування даних тестів для оцінки ступеню психологічного дистресу у пацієнтів з різними фенотипами. Встановлено, що після лікування ліраглутидом в максимальній дозі (n=88) спостерігалось покращення глікемічного контролю та ліпідемії, поліпшення композиції тіла (зниження % загального та вісцерального жиру, підвищення СВІ, гідратації організму). Ці зміни супроводжувались достовірним підвищенням концентрації в копрофільтраті КЛЖК, що може свідчити про покращення функції/складу кишкової мікробіоти, а саме бактерій-продуцентів КЛЖК. На тлі застосування ліраглутиду (n=44) виявлено приріст рівня ендогенного ГПП-1 в крові ($p<0,05$), що також може бути пов'язане зі зміною складу кишкової мікробіоти. Виявлено достовірне зниження рівня проатерогенного та протромботичного метаболіта ТМАО (n=44) в сироватці крові. Досліджено ефективність застосування у хворих на ЦД 2 типу арГПП-1 як засобів протидії розвитку нейропсихологічних порушень з урахуванням функціональної активності мікробіоти кишківника. При оцінці психометричних характеристик (ступінь тривожності та депресії, оцінка дистресу, подолання стресу) за допомогою анкетування виявлено, що у пацієнтів обох статей покращились характеристики психоемоційного стану: знизились загальні показники за госпітальною шкалою тривоги і депресії, сумарний рівень дистресу при діабеті, а також бали за шкалою оцінки гормонального дисбалансу кортизолу ($p<0,05$). Виявлені зміни здебільшого спостерігались у групі жінок, на відміну від чоловіків, що свідчить про особливо сприятливий ефект застосованої терапії на нейропсихологічний статус пацієнток, можливо, у зв'язку зі зменшенням впливу стресових гормонів. Відзначено прямий кореляційний зв'язок між рівнями КЛЖК та даними психометрії. Результати обґрунтовують доцільність застосування терапії арГПП-1 та доводять їх ефективність щодо впливу на метаболічну активність кишкової мікробіоти, зокрема зниження концентрації в сироватці крові пацієнтів проатерогенного та протромботичного метаболіту ТМАО, що сприятиме зменшенню кардіо-метаболічного ризику, а також терапія арГПП-1 сприяла підвищенню вмісту в копрофільтраті коротколанцюгових жирних кислот: ацетату, пропіонату, бутирату, що чинитиме позитивний вплив на секрецію ендогенних інкретинів.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ожиріння, метаболічний синдром, антропометричні та композиційні показники, вуглеводний та ліпідний обмін, глюкагоноподібний пептид-1, метаболіти кишкової мікробіоти, триметиламін-N-оксид, коротколанцюгові жирні кислоти, оксидативний стрес, 8 ізопростагландин F2α, психоемоційні порушення, агоністи рецепторів ГПП-1, розмір клінічного ефекту.

2. The aim of the work was to study the peculiarities of the effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on the metabolic activity of the intestinal microbiome depending on the morpho-phenotypic characteristics of patients with type 2 diabetes. The results of the examination of 153 patients with type 2 diabetes aged from 31 to 75 years were analyzed, the average level of HbA1c was 7.83±1.55% against the background of previous treatment. Anthropometric parameters, body mass index (BMI), body composition (bioelectrical impedance method), characteristics of carbohydrate and lipid metabolism, levels of GLP-1 and microbial metabolites (SCFAs and TMAO), serum concentration of the oxidative stress marker 8-iso-PGF2α were measured. Discussion and conclusions. After ranking according to the value of BMI, patients were divided into 4 groups, between which the levels of 8-iso-PGF2α

and SCFAs were compared. It was established that simultaneously with an increase in BMI, percentage of fat content, level of visceral fat, an increase in the concentration of 8-iso-PGF2 was observed ($p<0.05$). Inverse correlations were found between BMI values and levels of triglycerides in the coprofiltrate ($p<0.05$), that is, a relationship was found between the signs of the obesity phenotype, the degree of oxidative stress in the body of patients with type 2 diabetes and the functional activity of intestinal bacteria, namely the synthesis SCFAs. When investigating the relationships between phenotypic morphological features, the function of the intestinal microbiota, assessed by the level of SCFAs, and the indicators of tests for assessing the psycho-emotional state using questionnaires (n=101), a reliable direct correlation of the scores for assessing the hormonal imbalance of cortisol with the levels of total and visceral fat was noted, which in turn showed a reliable correlation with scores on the scale of anxiety and depression, distress in diabetes. These data indicate the feasibility of using these tests to assess the degree of psychological distress in patients with different phenotypes. It was established that after treatment with liraglutide in the maximum dose (n=88), there was an improvement in glycemic control and lipidemia, improvement in body composition (decrease in % of total and visceral fat, increase in SVI, body hydration). These changes were accompanied by a significant increase in the concentration of SCFAs in the coprofiltrate, which may indicate an improvement in the function/composition of the intestinal microbiota, namely SCFAs-producing bacteria. Against the background of the use of liraglutide (n=44), an increase in the level of endogenous GLP-1 in the blood was found ($p<0.05$), which may also be associated with a change in the composition of the intestinal microbiota. A significant decrease in the level of the proatherogenic and prothrombotic metabolite TMAO (n=44) in blood serum was revealed. The effectiveness of the use of arGLP-1 in patients with type 2 diabetes as a means of counteracting the development of neuropsychological disorders, taking into account the functional activity of the intestinal microbiota, was investigated. When assessing psychometric characteristics (degree of anxiety and depression, assessment of distress, coping with stress) with the help of a questionnaire, it was found that the characteristics of the psycho-emotional state of patients of both sexes improved: the general indicators according to the hospital scale of anxiety and depression, the total level of distress in diabetes, as well as points decreased according to the cortisol hormonal imbalance assessment scale ($p<0.05$). The detected changes were mostly observed in the group of women, in contrast to men, which indicates a particularly favorable effect of the applied therapy on the neuropsychological status of the patients, possibly in connection with the reduction of the influence of stress hormones. A direct correlation between the levels of SCFAs and psychometric data was noted. The results substantiate the expediency of the use of arGLP-1 therapy and prove their effectiveness in terms of influencing the metabolic activity of the intestinal microbiota, in particular, a decrease in the concentration in the blood serum of patients of the proatherogenic and prothrombotic metabolite TMAO, which will help reduce cardio-metabolic risk, and also arGLP-1 therapy contributed to an increase in the content in the coprofiltrate of short-chain fatty acids: acetate, propionate, butyrate, which will have a positive effect on the secretion of endogenous incretins. Key words: type 2 diabetes, obesity, metabolic syndrome, anthropometric and compositional indicators, carbohydrate and lipid metabolism, glucagon-like peptide-1, intestinal microbiota metabolites, trimethylamine-N-oxide, short-chain fatty acids, oxidative stress, 8 isoprostaglandin F2, psychoemotional disorders, agonists of GLP-1 receptors, the size of the clinical effect.

**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:**

- Шишкань-Шишова КО, Зінич ОВ, Кушнарьова 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
- Прибила О.В. , Зінич О.В., Кушнарьова Н.М. ,Ковальчук А.В., Шишкань-Шишова К.О. Кардіометаболічні особливості пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу залежно від фенотипів ожиріння. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2024;20(1):33-40
- Прибила, О., Зінич, О., Кушнарьова, 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
- Шишкань-Шишова КО, Зінич ОВ, Кушнарьова 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
- Шишкань-Шишова КО. Дослідження психоемоційних та фенотипічних особливостей хворих на цукровий діабет 2 типу під впливом терапії інкретиноміметиками. Журнал клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023; 2 (82): 47-53
- Olesia Zinych, 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
- Кушнарёва НН, Зиныч ЛВ, Ковальчук АВ, Прибила ОВ, Шишкань-Шишова ЕА. Оценка влияния терапии инкретиномиметиками и глифлозинами на функцию альфа и бета -клеток поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа. World Science. 2021; 3(64): 1-13

**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.

**Ідентифікатор ORCHID 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

**Сектор науки:** Академічний

## VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

### Офіційні опоненти

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Юзвенко Тетяна Юріївна
2. Tetyana Y. Yuzvenko

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

**Ідентифікатор ORCHID 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:**

**Сектор науки:** Галузевий

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Михальчишин Галина Петрівна
2. Halyna P. Mykhalchyshyn

**Кваліфікація:** д. мед. н., доц.

**Ідентифікатор ORCHID ID:** 0000-0002-4482-0938

**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:**

**Сектор науки:** Університетський

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Костіцька Ірина Олександрівна
2. Iryna O. Kostitska

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

**Ідентифікатор ORCHID ID:** 0000-0003-4319-0986

**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. Соколова Любов Костянтинівна
2. Liubov K. Sokolova

**Кваліфікація:** д. мед. н., старший науковий співробітник

**Ідентифікатор ORCHID 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

**Сектор науки:** Академічний

## 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 |