

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U000173

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 10-01-2025

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Коцюбійчук Зоряна Ярославівна

2. Zoriana Y. Kotsiubiichuk

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

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: 222 Медицина

Дата захисту: 11-10-2023

Спеціальність за освітою: 222 Медицина

Місце роботи здобувача: Буковинський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010971

Місцезнаходження: площа Театральна, буд. 2, Чернівці, 58002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

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

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** PhD 2093

**Повне найменування юридичної особи:** Буковинський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010971

**Місцезнаходження:** площа Театральна, буд. 2, Чернівці, 58002, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

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

**Повне найменування юридичної особи:** Буковинський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010971

**Місцезнаходження:** площа Театральна, буд. 2, Чернівці, 58002, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 76.29.29

**Тема дисертації:**

1. Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи оптимізації лікування
2. Features of the comorbid course of nonalcoholic steatohepatitis and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Ways to optimize treatment

**Реферат:**

1. Вперше встановлено, що за коморбідності з ЦД 2 та ДХН у хворих на НАСГ переважала частота астено-вегетативного синдрому, вираженість гепатомегалії, стеатозу гепатоцитів, стадія фіброзу ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з перебігом на тлі ЦД 2 без ДХН, а також частота маніфестації мезенхімального запалення, вища активність ензиматичних маркерів холестазу, глибші розлади пігментного обміну, зниження білково-синтетичної функції печінки, що залежали від стадії ДХН ( $p < 0,05$ ). Вперше досліджено, що для перебігу НАСГ із супровідним ЦД 2 за умов ДХН, характерні вищий рівень глікемії натше, постпрандіальної гіперглікемії, вміст у крові глікозильованого гемоглобіну, інсуліну, НОМА IR, поглиблення ліпідного дистрес-синдрому з вірогідним підвищенням вмісту в крові загальних ліпідів, загального ХС, ТГ та ІА у порівнянні з НАСГ та ЦД 2 без ДХН ( $p < 0,05$ ), які зростали пропорційно зростанню ДХН і залежали від ступеня гіперлептинемії та гіпоадипонектинемії ( $p < 0,05$ ). Вперше встановлено, що перебіг НАСГ із ЦД 2 характеризується зростанням

активності синтезу колагену із одночасним гальмуванням його розпаду внаслідок зниження активності колагенолізу із зростанням стадії ДХН ( $p < 0,05$ ). Вперше, при НАСГ із ЦД 2 та ДХН зареєстровано вищий ступінь деградації фукоглікопротеїнів у порівнянні з НАСГ та ЦД 2 без ДХН і максимальна активація синтезу гексозамінів ПКМ печінки ( $p < 0,05$ ). Вперше встановлено негативний вплив коморбідності з НАСГ на показники функціонального стану нирок у хворих на ЦД 2 із ДХН, за якої виникали вірогідно вищі гіпоальбумінемія, вміст у крові креатиніну та сечовини; нижча ШКФ, вищі рівень альбумінурії; вміст у сечі креатиніну, А/К коефіцієнт ( $p < 0,05$ ) ніж без НАСГ. Вперше істотно доповнена патогенетична концепція взаємообтяження коморбідних станів – НАСГ із ЦД 2 та ДХН, яка полягає в достовірно вищій, у порівнянні з перебігом без ДХН, активації ліпідного дистрес-синдрому, інсулінорезистентності, оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації, системного протеолізу на тлі недостатності чинників системи глутатіону, що сприяє прогресуванню дисфункції ендотелію, формуванню гіперкоагуляційного синдрому із активацією первинного тромбоцитарного гемостазу на тлі пригнічення фібринолізу ( $p < 0,05$ ), які залежали від стадії ДХН ( $p < 0,05$ ), і сприяли підвищенню ступеня стеатозу гепатоцитів, інтенсивності їх апоптозу, зростанню активності клінічних та біохімічних синдромів НАСГ та інтенсивності фіброзування печінки ( $p < 0,05$ ). Вперше у комплексній терапії НАСГ, ЦД 2 та ДХН запропоновано та доведено ефективність застосування ЕФЛ та кверцетину у складі комплексної терапії, що сприяло суттєвому зниженню частоти та інтенсивності клінічних та біохімічних синдромів НАСГ, зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів, оптимізації ліпідного спектру крові зі зниженням індексу атерогенності, ступеня ІР, ендогенної інтоксикації, оксидативного стресу внаслідок відновлення вмісту в крові ГВ ( $p < 0,05$ ), а також відновленню функціонального стану ендотелію та усуненню проявів гіперкоагуляційного синдрому. Максимальну нефропротекторну здатність при ДХН за показниками підвищення ШКФ, зниження альбумінурії та досягнення позитивної динаміки А/К коефіцієнта встановлено при застосуванні комплексу ЕФЛ із кверцетином ( $p < 0,05$ ). Вперше у лікуванні хворих на НАСГ, ЦД 2 та ДХН запропоновано та доведено ефективність застосування біциклолу у складі комплексної терапії, що сприяло суттєвому зниженню інтенсивності проявів астено-вегетативного синдрому, диспепсії, усунення гепатомегалії, спленомегалії, абдомінального дискомфорту та холестазу ( $p < 0,05$ ), активності біохімічних синдромів НАСГ, усунення ендотоксикозу, зниження ступеня стеатозу гепатоцитів, індексу фіброзу печінки ( $p < 0,05$ ) завдяки оптимізації спектру компонентів сполучної тканини ПКМ зі зниженням вмісту в крові маркерів анаболізму колагену (білковозв'язаний оксипролін), підвищенням вмісту в крові маркерів катаболізму колагену (вільний оксипролін) завдяки активації КЛА крові, зниженню вмісту в крові гексозамінів та вуглеводно-білкових маркерів деградації фукоглікопротеїнів ПКМ печінки ( $p < 0,05$ ), а також зниження інтенсивності ліпідного дистрес-синдрому, ступеня ІР, відновлення антиоксидантного захисту, гальмування системного протеолізу, зменшення проявів ЕД, але в меншій мірі, ніж терапія ЕФЛ та кверцетином ( $p < 0,05$ ).

2. For the first time, it was established that the frequency of astheno-vegetative syndrome, the intensity of hepatomegaly, steatosis of hepatocytes, and the stage of fibrosis ( $p < 0.05$ ) in patients with NASH prevailed among comorbidities with DM2 and DKD in patients with NASH compared to the course of DM2 without DKD, as well as the frequency of manifestation mesenchymal inflammation, higher activity of enzymatic markers of cholestasis, deeper disorders of pigment metabolism, decrease in the protein-synthetic function of the liver, which depended on the stage of DKD ( $p < 0.05$ ). For the first time, it was investigated that the course of NASH with concomitant DM2 under the conditions of DKD is characterized by a higher level of fasting glycemia, postprandial hyperglycemia, the content of glycosylated hemoglobin in the blood, insulin, HOMA IR, deepening of the lipid distress syndrome with a probable increase in the content of total lipids in the blood, total cholesterol. For the first time, it was established that the course of NASH with DM2 is characterized by an increase in the activity of collagen synthesis with a simultaneous inhibition of its breakdown due to a decrease in the activity of collagenolysis with an increase in the stage of DKD ( $p < 0.05$ ). For the first time, a higher degree of degradation of fucoglycoproteins was registered in NASH with DM2 and DKD compared to NASH and DM2 without DKD and maximum activation of hexosamine synthesis in the ECM of the liver ( $p < 0.05$ ). For the first time, the negative influence of comorbidity with NASH on indicators of the functional state of the kidneys in patients with DM2 with DKD was established, in which

hypoalbuminemia, blood creatinine and urea content were probably higher; lower GFR, higher level of albuminuria; creatinine content in urine, A/C ratio ( $p < 0.05$ ) than without NASH. For the first time, the pathogenetic concept of the mutual burden of comorbid conditions - NASH with DM2 and DKD, which consists in significantly higher activation of the lipid distress syndrome, insulin resistance, oxidative stress, endogenous intoxication, systemic proteolysis against the background of insufficient factors of the glutathione system, compared to the course without DKD, which contributes to the progression of endothelial dysfunction, the formation of a hypercoagulation syndrome with the activation of primary platelet hemostasis against the background of inhibition of fibrinolysis ( $p < 0.05$ ), which depended on the stage of DKD ( $p < 0.05$ ), and contributed to an increase in the degree of steatosis of hepatocytes, the intensity of their apoptosis, increasing the activity of clinical and biochemical NASH syndromes and the intensity of liver fibrosis ( $p < 0.05$ ). For the first time in the complex therapy of NASH, DM2, and DKD, the effectiveness of the use of EPL and quercetin as part of complex therapy was proposed and proven, which contributed to a significant reduction in the frequency and intensity of clinical and biochemical syndromes of NASH, a decrease in the degree of steatosis of hepatocytes, optimization of the blood lipid spectrum with a decrease in the atherogenic index, degree IR, endogenous intoxication, oxidative stress as a result of the restoration of the content of RG in the blood ( $p < 0.05$ ), as well as the restoration of the functional state of the endothelium and the elimination of manifestations of hypercoagulation syndrome. The maximum nephroprotective ability in DKD according to indicators of increased GFR, decreased albuminuria and achievement of positive dynamics of the A/C ratio was established with the use of the EPL complex with quercetin ( $p < 0.05$ ). For the first time in the treatment of patients with NASH, DM2, and DKD, the effectiveness of the use of bicyclol as part of complex therapy was proposed and proven, which contributed to a significant reduction in the intensity of manifestations of astheno-vegetative syndrome, dyspepsia, elimination of hepatomegaly, splenomegaly, abdominal discomfort, and cholestasis ( $p < 0.05$ ), the activity of biochemical syndromes of NASH, elimination of endotoxemia, reduction of the degree of steatosis of hepatocytes, liver fibrosis index ( $p < 0.05$ ) due to optimization of the spectrum of ECM connective tissue components with a decrease in the blood content of collagen anabolism markers (protein-bound oxyproline), an increase in blood content markers of collagen catabolism (free oxyproline) due to the activation of blood CLA, a decrease in the blood content of hexosamines and carbohydrate-protein markers of degradation of fucoglycoproteins of ECM of the liver ( $p < 0.05$ ), as well as a decrease in the intensity of lipid distress syndrome, the degree of IR, restoration of antioxidant protection, inhibition of systemic proteolysis, reduction of ED manifestations, but to a lesser extent than EPL and quercetin therapy ( $p < 0.05$ ).

### **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:**

- Khukhlina OS, Kotsiubiichuk ZYa. Peculiarities of insulin resistance syndrome in non-alcoholic steatogepatitis on the background of type 2 diabetes mellitus depending on the stage of diabetic kidney disease. Буковинський медичний вісник. 2020;24(3):134-42
- Khukhlina OS, Kotsyubiychuk ZYa, Antoniv AA, Mandryk OYe, Voyevodka OS. Intensity of oxidative stress in the comorbid course of non-alcoholic steatogepatitis and diabetic kidney disease in patient with type 2 diabetes mellitus. Світ медицини та біології. 2021;3:175-8.
- Коцюбійчук ЗЯ. Особливості корекції маркерів цитолізу гепатоцитів та ступеню стеатозу гепатоцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2 із діабетичною хворобою нирок. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина. 2022;2:83-6.

**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 ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впроваджено

**Зв'язок з науковими темами:**

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

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Хухліна Оксана Святолавівна

2. Oksana S. Khukhlina

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-1086-2785

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Буковинський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010971

**Місцезнаходження:** площа Театральна, буд. 2, Чернівці, 58002, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

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

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Катеренчук Іван Петрович

2. Іван П. Катеренчук

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-3765-4895

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Полтавський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 43937407

**Місцезнаходження:** вул. Шевченка, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

**Форма власності:**

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

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Півторак Катерина Володимирівна
2. Kateryna V. Pivtorak

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.01.36

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-9187-7964

**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. Зуб Лілія Олексіївна
2. Lilia O. Zub

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.37

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-8909-8224

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Буковинський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010971

**Місцезнаходження:** площа Театральна, буд. 2, Чернівці, 58002, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Присяжнюк Василь Петрович
2. Vasyl P. Prysiazhniuk

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.01.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-8932-9512

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Буковинський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010971

**Місцезнаходження:** площа Театральна, буд. 2, Чернівці, 58002, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

## **VIII. Заключні відомості**

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

Федів Олександр Іванович

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

Федів Олександр Іванович

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

Репчук Юлія Василівна

**Реєстратор**

УкрІНТЕІ

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна