

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Тетяни Юріївни ЮЗВЕНКО на дисертаційну роботу Соколової Анастасії Максимівни на тему «Клініко-імунологічні особливості розвитку серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом молодого віку», представлену до захисту у спеціалізовану Вчену раду ДФ 26.613.278, що створена на підставі рішення вченої ради Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика від 25.03.2026 (протокол № 3) з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність обраної теми обумовлена значною поширеністю цукрового діабету та його провідною ролі у формуванні серцево-судинної патології, насамперед серцевої недостатності. Відомо, що у пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну ризик розвитку серцевої недостатності істотно підвищений, при цьому сам цукровий діабет розглядається як самостійний патогенетичний чинник, що сприяє розвитку діабетичної кардіоміопатії, структурно-функціональному ремоделюванню міокарда та поступовому виснаженню його функціональних можливостей. Наявність цукрового діабету асоціюється з більш ранньою маніфестацією серцевої недостатності, її швидшим прогресуванням, вищою частотою госпіталізацій і загалом гіршим прогнозом.

Формування серцевої недостатності у пацієнтів на тлі цукрового діабету має складний, поліетіологічний характер і зумовлене взаємодією метаболічних та імунозапальних порушень. Провідну роль при цьому відіграють тривала гіперглікемія, посилення оксидативного стресу, порушення функції ендотелію, активація фіброзоутворення, а також цитокін-індуковані структурно-функціональні зміни міокарда. Разом із тим, роль імунозапальних біомаркерів у клінічній практиці, їх асоціації з показниками серцевої функції та потенціал застосування для раннього виявлення і прогнозування серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 1 і 2 типу залишаються недостатньо з'ясованими.

У цьому контексті представлено дисертаційне дослідження, присвячене аналізу клініко-імунологічних механізмів розвитку серцевої недостатності при цукровому діабеті, є актуальним, методологічно обґрунтованим і практично значущим, оскільки сприяє глибшому розумінню кардіометаболічних взаємозв'язків, удосконаленню ранньої діагностики та підвищенню ефективності ведення пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Робота є фрагментом науково-дослідних тем ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України»: «Вивчити клініко-патогенетичні особливості кардіоренального синдрому та предиктори його формування у пацієнтів з

цукровим діабетом 1 та 2 типу в постковідному періоді» № 0122U000418 (2022-2024 рр) та «Вивчити основні фактори ризику та клініко-патогенетичні особливості серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом, сформувані алгоритм профілактики, діагностики, лікування різних фенотипів серцевої недостатності у осіб з цукровим діабетом» № 0125U001275 (2025-2027 рр).

Вибір теми дисертаційної роботи та її завдань обґрунтовані ретельним аналізом існуючих сучасних вітчизняних та закордонних наукових публікацій. Тема та завдання досліджень є актуальними для медицини. Під час проведення роботи були застосовані загальноновизнані, сучасні та апробовані методи досліджень. Математична обробка отриманих результатів є досконалою і проведеною в ліцензійному статистичному пакеті. Узагальнення та аналіз отриманих результатів виконані на належному рівні і стали підґрунтям формулювання висновків дисертації, які відповідають поставленим завданням дослідження та наданих практичних рекомендацій. Загалом вважаю, що дисертація та опубліковані впродовж її виконання наукові роботи в фахових наукових виданнях є актуальними особливо у клінічній практиці. Дисертанткою опубліковано 14 наукових праць – 11 статей опубліковано у виданні з міжнародної наукометричної бази Scopus, 3 публікацій у вигляді тез в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Наукова новизна дослідження полягає у комплексному підході до аналізу закономірностей формування серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів із урахуванням клінічних, ехокардіографічних та імунозапальних показників. Показано, що при цукровому діабеті 1 типу переважає фенотип серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду, тоді як при цукровому діабеті 2 типу спостерігається більш різноманітний характер порушень систолічної функції, що відображає відмінності патофізіологічних механізмів ураження міокарда.

Встановлено наявність статевих особливостей змін рівня натрійуретичного пептиду, більш виражених при цукровому діабеті 1 типу, тоді як при цукровому діабеті 2 типу гендерні відмінності є менш значущими. Доведено, що хронічна гіперглікемія асоціюється зі зниженням функціонального стану міокарда, при цьому у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу цей зв'язок є більш безпосереднім, тоді як при цукровому діабеті 2 типу відображає кумулятивний вплив тривалості захворювання.

Обґрунтовано важливу роль імунозапальних механізмів у розвитку кардіометаболічних порушень, із більш вираженими міжцитокіновими взаємозв'язками при цукровому діабеті 2 типу, тоді як при цукровому діабеті 1 типу ці взаємозв'язки мають більш обмежений характер і визначаються переважно метаболічними чинниками. Показано асоціацію імунозапальних та

профібротичних маркерів із показниками структурно-функціонального стану серця, що підтверджує їхню участь у ремоделюванні міокарда та прогресуванні серцевої недостатності.

На основі багатофакторного аналізу розроблено прогностичну модель ризику серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, яка може бути використана для ранньої стратифікації ризику та оптимізації лікувальної тактики.

Практичне значення одержаних результатів дослідження

Отримані результати суттєво поглиблюють сучасні уявлення про механізми ураження міокарда при цукровому діабеті та обґрунтовують необхідність удосконалення підходів до ранньої діагностики і стратифікації ризику серцевої недостатності. Встановлено, що рівень NT-proBNP має обернений зв'язок з ехокардіографічними показниками та асоціюється з підвищенням TGF- β 1 і зниженням фракції викиду лівого шлуночка, що підтверджує його роль як індикатора міокардіального ремоделювання. Показано, що погіршення систолічної функції серця супроводжується зростанням рівнів HbA1c, альбумінурії та прозапальних цитокінів, зокрема IL-17A, а також змінами регуляторних цитокінів, що відображає дисбаланс імунної відповіді. Виявлені асоціації між цитокінами та показниками структурно-функціонального стану серця підтверджують їхню участь у процесах ремоделювання міокарда та прогресуванні серцевої недостатності. Отримані дані свідчать про комплексну взаємодію метаболічних, кардіоренальних і імунозапальних порушень із наявністю тип-специфічних особливостей залежно від варіанту цукрового діабету. На підставі отриманих результатів запропоновано прогностичну модель оцінки ризику серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, яка може бути використана для ранньої стратифікації ризику та оптимізації клінічного ведення пацієнтів.

Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертанткою проведений глибокий патентно-інформаційний пошук, ретельно проаналізована наукова література за напрямком досліджень, які планувалися, що й дозволило визначити тему, мету та окремі завдання дисертаційного дослідження. Для виконання поставлених завдань використані сучасні високоінформативні методи досліджень. Вибірка для аналізу була достатня як якісно, так і кількісно. Усі дослідження проведені за наявності інформованої згоди досліджуваних осіб. Отримані результати зафіксовані в первинній документації, коректно статистично оброблені в ліцензованій програмі, досконало описані у розділах власних досліджень і ретельно узагальнені та проаналізовані. Усі основні положення та висновки повністю відповідають результатам дослідження, ґрунтуються на отриманих результатах та їх аналізі, є логічними.

Таким чином, достовірність та наукова обґрунтованість отриманих результатів

дослідження, основних його положень, висновків та рекомендацій не викликають жодного сумніву.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертацію представлено державною мовою на 196 сторінках машинописного тексту. Робота структурно включає анотацію, вступ, аналітичний огляд літератури, вісім розділів власних досліджень, розділ узагальнення та інтерпретації отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, перелік використаних джерел і додатки. Матеріал проілюстровано 28 рисунками та 22 таблицями. Бібліографія налічує 150 наукових джерел і займає 18 сторінок. Виклад матеріалу є послідовним і витриманим у науковому стилі, без істотних мовних або редакційних недоліків. Оформлення дисертації відповідає чинним вимогам, а її структура забезпечує логічну цілісність і зручність сприйняття поданого матеріалу.

Анотація подана українською та англійською мовами відповідно до встановлених вимог і відображає основний зміст роботи, включаючи ключові результати, їх наукову новизну та практичну значущість, а також містить перелік публікацій, у яких висвітлено результати дослідження.

У *вступній частині*, викладеній на 8 сторінках, обґрунтовано актуальність теми, визначено мету та сформульовано завдання дослідження, окреслено об'єкт і предмет, наведено використані методи, розкрито наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, а також подано інформацію щодо апробації результатів із зазначенням наукових заходів, на яких вони були представлені.

У *першому розділі*, присвяченому огляду літератури, авторка на основі аналізу сучасних наукових джерел узагальнює підходи до розуміння патогенезу серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом та обґрунтовує актуальність обраного напрямку дослідження. Детально розглянуто сучасні уявлення щодо визначення і класифікації серцевої недостатності, а також висвітлено ключові патофізіологічні механізми її розвитку, зокрема роль хронічної гіперглікемії, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та нейрогуморальної активації у формуванні структурно-функціональних змін міокарда.

Окрему увагу приділено особливостям діагностики серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду, а також аналізу впливу сучасних підходів до цукрознижувальної терапії на серцево-судинний ризик. Розділ вирізняється логічною послідовністю викладу, належним науковим рівнем та критичним осмисленням літературних даних, що забезпечує переконливе обґрунтування доцільності проведення власного дослідження.

У *другому розділі* дисертації наведено характеристику дизайну дослідження, окреслено основні етапи його виконання та детально описано застосовані клінічні, лабораторні й інструментальні методи. Подано клінічну характеристику обстежених пацієнтів і відображено умови проведення дослідження. Статистичні підходи до обробки отриманих результатів обґрунтовані та відповідають сучасним принципам доказової медицини.

Третій розділ присвячено комплексному аналізу клінічних, лабораторних та інструментальних показників у пацієнтів із цукровим діабетом і серцевою недостатністю. Особливу увагу приділено оцінці фракції викиду лівого шлуночка як ключового критерію фенотипування серцевої недостатності, а також визначенню ролі NT-proBNP як інтегрального маркера міокардіального стресу та ризику її розвитку. Проаналізовано особливості ехокардіографічних показників залежно від рівня натрійуретичного пептиду, а також досліджено значення ниркової дисфункції та альбумінурії в межах кардіоренального континууму. Okремо представлено аналіз клініко-лабораторних параметрів залежно від ступеня альбумінурії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, що дозволило уточнити взаємозв'язки між порушенням функції нирок і розвитком серцевої недостатності.

У *четвертому розділі* дисертації представлено результати комплексної оцінки кардіоренометаболических характеристик пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів. Проведено зіставлення кардіометаболических фенотипів із показниками глікемічного контролю, зокрема рівнем HbA1c, та їх впливом на функціональний стан серцево-судинної системи. На основі кореляційного аналізу встановлено взаємозв'язки між імунозапальними маркерами та клініко-лабораторними показниками.

П'ятий розділ присвячено поглибленому аналізу взаємозв'язків між біомаркерами, ехокардіографічними показниками та клініко-лабораторними параметрами з акцентом на пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Показано, що підвищення рівня NT-proBNP асоціюється зі зростанням TGF- β 1 та погіршенням систолічної функції серця, що підтверджує його значення як маркера фібротичного ремоделювання міокарда. Розділ демонструє коректне застосування сучасних статистичних методів та підтверджує взаємозв'язок між нейрогуморальною активацією, імунозапальними змінами та функціональним станом серця у пацієнтів із цукровим діабетом.

У *шостому розділі* представлено результати порівняльного аналізу клінічних, лабораторних, ехокардіографічних та імунозапальних показників у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу залежно від рівня систолічної функції лівого шлуночка. Проведена стратифікація за фракцією викиду дозволила виявити особливості кардіометаболического та

імунозапального профілю при різному ступені серцевої дисфункції. Показано, що зниження фракції викиду супроводжується більш вираженими порушеннями глікемічного контролю, зростанням альбумінурії та активацією прозапальних механізмів, що відображає взаємозв'язок метаболічних, кардіоренальних та імунозапальних чинників у прогресуванні систолічної дисфункції.

У сьомому розділі наведено результати моделювання ризику серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу з використанням множинної логістичної регресії. Визначено незалежні предиктори розвитку серцевої недостатності та сформовано прогностичну модель, яка поєднує клінічні й лабораторні показники. Запропонований підхід продемонстрував належну статистичну обґрунтованість і має практичну цінність, оскільки може бути використаний для індивідуальної стратифікації ризику та оптимізації тактики ведення пацієнтів.

У восьмому розділі, присвяченому впливу COVID-19 на серцево-судинний ризик у пацієнтів із цукровим діабетом, обґрунтовано роль постінфекційних імунозапальних та оксидативних змін у формуванні кардіометаболічних ускладнень. Показано, що після перенесеної інфекції зберігається підвищення маркерів запалення та атерогенезу, зокрема oxLDL та IL-17A, що асоціюється з тяжкістю перебігу захворювання та порушеннями кардіоренального континууму. Водночас продемонстровано, що застосування сучасної цукрознижувальної терапії, зокрема інгібіторів НЗКТГ-2 і метформіну, пов'язане зі зниженням рівнів прозапальних і проатерогенних показників, що підтверджує їх потенціал у зменшенні резидуального запалення та покращенні кардіометаболічного прогнозу.

Дев'ятий розділ містить узагальнення та системний аналіз отриманих результатів із їх зіставленням із даними сучасної літератури. Продемонстровано, що у пацієнтів із цукровим діабетом переважає фенотип серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду, при цьому для цукрового діабету 2 типу характерна більша варіабельність систолічної функції. Обґрунтовано значення NT-proBNP як чутливого маркера міокардіального стресу, що відображає функціональний стан серця, а також показано зв'язок глікемічного контролю й альбумінурії з формуванням кардіоренальних порушень. Встановлено роль імунозапальних і фібротичних механізмів, зокрема за участю TGF- β 1, IL-17A та oxLDL, у ремоделюванні міокарда. Розроблено прогностичну модель індивідуального ризику серцевої недостатності, що має практичне значення для ранньої діагностики та оптимізації ведення пацієнтів.

Отримані результати повною мірою відображені у наукових публікаціях здобувача. Висновки сформульовано чітко, логічно та узгоджено з метою і завданнями дослідження у семи пунктах. Список використаних джерел оформлено відповідно до встановлених

вимог і включає 150 найменувань.

У цілому, дисертація є повністю завершеною кваліфікаційною науковою працею.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження рекомендуються до подальшого впровадження й використання в навчальній, науково-практичній роботі кафедр профільних медичних закладів вищої освіти, науково-дослідними установами, під час написання наукових праць, монографій тощо. Отримані результати рекомендуються до урахування та використання в лікувально-діагностичних медичних закладах.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

В дисертаційному дослідженні та матеріалах, опублікованих за текстом дисертації Соколової Анастасії Максимівни встановлено відсутність порушення академічної доброчесності. Матеріали дисертації пройшли перевірку ліцензійним сервісом Strike Plagiarism, що засвідчив належний рівень оригінальності тексту – 93%. Список літератури оформлений належним чином, а запозичення в тексті супроводжуються посиланням на оригінальне джерело.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

При аналізі дисертаційної роботи виявлено окремі граматичні та пунктуаційні помилки, вони не впливають на зміст дисертації в цілому. Текст дисертації написаний науковою українською мовою згідно з чинними вимогами, відповідає науковому рівню робіт даного типу, має логічну структуру та завершеність наукової думки, висновки ґрунтуються на достовірних результатах. Автор демонструє високий рівень володіння науковим стилем та чітко аргументує доцільність використання сучасних методів дослідження, аналізує отримані результати та робить висновки. Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає.

В ході наукової дискусії цікаво було б почути відповіді на наступні питання:

- 1) У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу більш виражений імунзапальний профіль в порівнянні з пацієнтами з 1 типом, чим це можна пояснити?
- 2) Як Ви можете пояснити виявлений взаємозв'язок між рівнем NT-proBNP, TGF- β 1 та показниками систолічної функції міокарда, і яке місце цих маркерів у процесах ремоделювання серця при цукровому діабеті?

Висновок

Дисертаційна робота аспірантки Соколової Анастасії Максимівни на тему «Клініко-імунологічні особливості розвитку серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом молодого віку», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеним науковим дослідженням, у якому отримано нові науково обґрунтовані результати, що мають важливе теоретичне та практичне значення. Дослідження виконане дисертанткою самостійно на високому науково-методичному рівні, відповідає обраній темі та сучасним вимогам до наукових праць у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». У роботі досягнуто поставлену мету та вирішено основні завдання дослідження. Загальна оцінка дисертації є позитивною. Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені у достатній кількості наукових публікацій, які повністю відображають зміст роботи.

За своєю актуальністю, науковою новизною, обґрунтованістю висновків, їх достовірністю та практичним значенням одержаних результатів, впровадженням їх у практику, а також повнотою викладення матеріалів у наукових публікаціях дисертаційна робота 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 Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Автор роботи, Соколова Анастасія Максимівна, має необхідний рівень наукової кваліфікації та заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність 14.01.14 – Ендокринологія).

Офіційний опонент

Заступник директора з наукових питань
ДНП «Український науково-практичний
центр ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України»
доктор мед. наук, професор

 Тетяна ЮЗВЕНКО

Лідією засвідчую

СТАРШИЙ ІНСПЕКТОР
З КАДРІВ

Лідія Каталієв

