

АНОТАЦІЯ

Чернецька Н.В. Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із цукровим діабетом типу 2. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» (14.01.02 – внутрішні хвороби). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2021.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання внутрішніх хвороб, що полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), поєднане із цукровим діабетом типу 2 (ЦД 2), на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості зазначеної коморбідності шляхом диференційованого застосування аторвастатину з урахуванням поліморфізму С3435Т гена MDR1.

Встановлено, що для хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 характерними є більш виражені задишка (в 1,7 рази; $p < 0,05$) та кашель (в 1,4 рази; $p < 0,05$), підвищена продукція мокротиння (в 1,8 рази, $p < 0,05$) та гірший його характер (в 1,9 рази, $p < 0,05$) (за шкалою P.L. Raggiaro). Вищими є також частота загострень (на 33,3%, $p < 0,05$), число викликів швидкої медичної допомоги з приводу загострення хвороби (у 2,4 рази, $p < 0,05$) та госпіталізації у стаціонар за рік (у 1,6 рази, $p < 0,05$), тривалість стаціонарного лікування ((14,6±0,21) днів проти (11,3±0,31 днів) – у пацієнтів контрольної групи) за нижчих показників спірометрії (ОФВ₁, ПОШ_{вид}, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅, СОШ₂₅₋₇₅, ОФВ₁/ФЖЄЛ, ЖЄЛ, МВЛ та повільна ЖЄЛ).

У хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігаються вищі індекс маси тіла (на 42,4%, $p < 0,05$), відсоток жирової маси (на 54,2%, $p < 0,05$),

рівень вісцерального жиру (на 52,9%, $p < 0,05$), кісткова маса (на 19,7%, $p < 0,05$), м'язова маса (на 17,6%, $p < 0,05$) та метаболічний вік (на 16,6%, $p < 0,05$). Притаманним є зниження толерантності до фізичного навантаження (на 12,9%, $p < 0,05$) та тяжчий перебіг і прогноз ХОЗЛ за індексом BODE (на 33,3%, $p < 0,05$).

Для хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 характерним є вищий рівень лейкоцитів (на 25,6% та 46,2% відповідно, $p < 0,05$) за нижчого рівня еозинофілів (на 43,4% та 29,0% відповідно, $p < 0,05$) у крові та в мокротинні, а також більший рівень лептину (у 1,9 рази, $p < 0,05$), резистину (у 1,8 рази), ФНПа, ТФР β_1 та С-реактивного білка в сироватці крові при меншому вмісті адипонектину (на 43,2%, $p < 0,05$) за вираженої дисліпідемії (вищий рівень загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності, тригліцеролів, індексу атерогенності за нижчого рівня холестеролу ліпопротеїнів високої щільності) та дисфункції ендотелію (збільшення вмісту ендотеліну-1 (у 2,2 рази), молекули міжклітинної адгезії sVCAM-1 (в 1,7 рази), кількості циркулюючих злущених ендотеліоцитів (на 31,7%, $p < 0,05$) за одночасного зниження рівня нітратів/нітритів (на 25,4%, $p < 0,05$).

Частоти генотипів за поліморфним варіантом С3435Т гена MDR1 склали 22,5% (СС), 47,5% (ТС) та 30,0% (ТТ) у практично здорових осіб, 28,3% (СС), 49,1% (СТ) та 22,6% (ТТ) – у хворих на ХОЗЛ, 26,5% (СС), 47,0% (СТ) та 26,5% (ТТ) – у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2. Водночас виявлена асоціація даного поліморфізму гена із клінічними даними за САТ-тестом, толерантністю до фізичного навантаження, індексом BODE, деякими показниками вуглеводного обміну (глюкоза натще) та ліпідного обміну (загальний холестерол та холестерол ліпопротеїнів низької щільності), вмістом лептину та адипонектину в сироватці крові, функціональним станом ендотелію (рівень нітратів/нітритів) за наявності мінорної алелі Т.

Використання аторвастатину впродовж шести місяців у комплексному

лікуванні хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 сприяє покращанню клінічної симптоматики (зменшення кашлю на 24,5% ($p < 0,05$), задишки - на 18,2% ($p < 0,05$), продукції мокротиння - на 19,8% ($p < 0,05$) та її характеру - на 31,4% ($p < 0,05$) за шкалою симптомів P.L. Raggiaro), зниженню частоти загострень на 19,6% ($p < 0,05$), числа викликів швидкої медичної допомоги - на 37,5% ($p < 0,05$) та кількості госпіталізацій у стаціонар за рік - на 21,6% ($p < 0,05$), покращанню складу тіла (зниження відсотку жирової маси, рівня вісцерального жиру, індексу маси тіла та тенденція до покращання м'язової маси), бронхіальної прохідності, толерантності хворих до фізичного навантаження, ліпідного спектру крові, якості життя, прогнозу та зменшенню тяжкості перебігу коморбідної патології, проявів системного запалення (зниження вмісту адипоцитокінів, про- та протизапальних цитокінів, С-реактивного білка у сироватці крові), ендотеліальної дисфункції (зростання рівня нітратів/нітритів (на 30,8%, $p < 0,05$) та зниження вмісту ендотеліну-1 (на 43,5%, $p < 0,05$) у сироватці крові; зменшення кількості циркулюючих злущених ендотеліоцитів (на 33,5%, $p < 0,05$).

Встановлена залежність відповіді на лікування аторвастатином у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 від генотипу гена MDR1 (C3435T) та дози препарату. Застосування 40 мг аторвастатину впродовж шести місяців призводить до покращання якості життя пацієнтів за САТ-тестом (за наявності алелі T), толерантності до фізичного навантаження (за генотипу СТ), зниження індексу маси тіла, відсотка вмісту жиру в організмі (за генотипу ТТ) та індексу BODE (незалежно від генотипу). За наявності генотипу ТТ істотніше знижується вміст загального холестеролу та холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та підвищується концентрація нітратів/нітритів (порівняно із СС та СТ генотипом) за одночасного зниження толерантності до глюкози та підвищення концентрації HbA_{1c} ($p < 0,05$). При застосуванні 20 мг аторвастатину покращується ліпідний спектр крові та функціональний стан ендотелію за відсутності впливу на вуглеводний обмін

(незалежно від генотипу), знижується кількість балів за САТ-тестом та інтегральний індекс BODE при зростанні толерантності до фізичного навантаження (за наявності алелі T).

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові дані, що для хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 характерними є більш виражені задишка та кашель, підвищена продукція мокротиння та гірший його характер. Встановлено, що вищими є також частота загострень, число викликів швидкої медичної допомоги з приводу загострення хвороби та госпіталізації в стаціонар за рік, тривалість стаціонарного лікування за нижчих показників спірометрії (ОФВ₁, ПОШ_{вид}, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅, СОШ₂₅₋₇₅, ОФВ₁/ФЖЄЛ, ЖЄЛ, МВЛ та повільна ЖЄЛ).

Уточнено, що у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 спостерігаються вищі індекс маси тіла, відсоток жирової маси, рівень вісцерального жиру, кісткова маса, м'язова маса та метаболічний вік. Притаманним є зниження толерантності до фізичного навантаження та тяжчий перебіг і прогноз ХОЗЛ за індексом BODE.

Доповнено наукові дані про те, що для хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 характерним є вищий рівень лейкоцитів за нижчого рівня еозинофілів у крові та в мокротинні, а також більший рівень лептину, резистину, ФНПа, ТФРβ1 та С-реактивного білка в сироватці крові за меншого вмісту адипонектину, істотної дисліпідемії (вищий рівень загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності, тригліцеролів, індексу атерогенності за нижчого рівня холестеролу ліпопротеїнів високої щільності) та суттєвішої дисфункції ендотелію.

Проаналізовані частоти генотипів за поліморфним варіантом С3435Т гена MDR1 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із

супутнім цукровим діабетом типу 2. Вперше виявлена асоціація даного поліморфізму гена із клінічними даними за САТ-тестом, толерантністю до фізичного навантаження, індексом BODE деякими показниками вуглеводного обміну (глюкоза натще) та ліпідного обміну (загальний холестерол та холестерол ліпопротеїнів низької щільності), вмістом лептину та адипонектину в сироватці крові, функціональним станом ендотелію (рівень нітратів/нітритів) за наявності мінорної алелі T.

Доповнено наукові дані про використання аторвастатину впродовж шести місяців у комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 сприяє покращанню клінічної симптоматики (зменшення кашлю, задишки, продукції мокротиння та її характеру за шкалою симптомів P.L.Paggiaro), зниженню частоти загострень, числа викликів швидкої медичної допомоги та кількості госпіталізацій у стаціонар за рік, покращанню складу тіла (зниження відсотку жирової маси, рівня вісцерального жиру, індексу маси тіла та тенденція до покращання м'язової маси), бронхіальної прохідності, толерантності хворих до фізичного навантаження, ліпідного спектру крові, якості життя, прогнозу та зменшенню тяжкості перебігу коморбідної патології на тлі зниження проявів системного запалення (зниження рівнів адипоцитокінів, про- та протизапальних цитокінів, C-реактивного білка у сироватці крові), ендотеліальної дисфункції (зростання рівня нітратів/нітритів та зменшення вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові, зниження кількості циркулюючих злущених ендотеліоцитів).

Вперше встановлена залежність відповіді на лікування аторвастатином у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 від генотипу гена MDR1 (C3435T) та дози препарату. Доведено, що застосування 40 мг аторвастатину впродовж шести місяців призводить до покращання якості життя пацієнтів (за наявності алелі T), толерантності до фізичного навантаження (за генотипу CT), зниження індексу маси тіла, відсотка вмісту жиру в організмі (за TT генотипу) та

індексу BODE (незалежно від генотипу). Однак при цьому знижується толерантність до глюкози (вірогідне зростання глюкози через 2 години) та підвищення концентрації HbA_{1c}. За наявності генотипу TT істотніше знижується вміст загального холестеролу та холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та підвищується концентрація нітратів/нітритів (порівняно із CC та CT генотипом) за одночасного зниження толерантності до глюкози та підвищення концентрації HbA_{1c}. Уточнено, що при застосуванні 20 мг аторвастатину покращується ліпідний спектр крові та функціональний стан ендотелію за відсутності впливу на вуглеводний обмін (незалежно від генотипу), знижується кількість балів за САТ-тестом та інтегральний індекс BODE при зростанні толерантності до фізичного навантаження (за наявності алелі T).

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із цукровим діабетом типу 2, шляхом додаткового призначення до комплексної терапії аторвастатину у дозі 20-40 мг впродовж шести місяців для зменшення клінічних проявів, тяжкості захворювання, частоти загострень, кількості госпіталізацій у стаціонар за рік, вираженості системного запалення та ендотеліальної дисфункції, а також з метою покращання складу тіла, бронхіальної прохідності, толерантності до фізичного навантаження, ліпідного спектра крові, якості життя пацієнтів та прогнозу захворювання. Для персоніфікованого призначення аторвастатину хворим на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом типу 2 рекомендовано визначати поліморфізм C3435T гена MDR1, оскільки за наявності генотипу TT слід використовувати 20 мг аторвастатину, що не призводить до зниження толерантності до глюкози та зростання HbA_{1c}.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет типу 2, лікування, поліморфізм генів, ендотеліальна дисфункція, цитокіни, адипокіни.

ANNOTATION

Chernetska NV. Clinical and pathogenetic features and differentiated treatment of chronic obstructive pulmonary disease combined with diabetes mellitus type 2. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy on a specialty 222 - "Medicine" (14.01.02 - internal diseases). - Bukovynian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2021.

The dissertation presents a theoretical generalization and a new solution to the current scientific and practical problem of internal diseases, which is to improve the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), combined with concomitant diabetes mellitus type 2 (DM 2), based on new scientific data clinical and pathogenetic features of this comorbidity by differentiated use of atorvastatin, taking into account the C3435T polymorphism of the MDR1 gene.

It was found that patients with COPD with concomitant diabetes mellitus type 2 are characterized by more pronounced shortness of breath (1.7 times; $p < 0.05$) and cough (1.4 times; $p < 0.05$), increased sputum production (1.8 times, $p < 0.05$) and its worst character (1.9 times, $p < 0.05$) (on the scale of PL Paggiaro). The frequency of exacerbations is also higher (by 33.3%, $p < 0.05$), the number of ambulance calls due to exacerbation of the disease (2.4 times, $p < 0.05$) and hospitalization per year (1,6 times, $p < 0,05$), duration of inpatient treatment ((14,6 \pm 0,21) days against (11,3 \pm 0,31 days - at patients of control group) at lower indicators of spirometry (FEV₁, PEF, MEF₂₅, MEF₅₀, MEF₇₅, MMEF₂₅₋₇₅, FEV₁ / FVC, VC, MVV and slow VC).

In patients with COPD with concomitant diabetes mellitus type 2, there are higher body mass index (42.4%, $p < 0.05$), the percentage of fat mass (54.2%, $p < 0.05$), the level of visceral fat (52, 9%, $p < 0.05$), bone mass (19.7%, $p < 0.05$), muscle mass (17.6% $p < 0.05$) and metabolic age (16.6 %, $p < 0.05$). There is a decrease in exercise tolerance (by 12.9%, $p < 0.05$) and a more severe course and

prognosis of COPD according to the BODE index (by 33.3%, $p < 0.05$).

Patients with COPD with concomitant diabetes mellitus type 2 are characterized by a higher level of leukocytes (25.6% and 46.2%, respectively, $p < 0.05$) with a lower level of eosinophils (43.4% and 29.0%, respectively, $p < 0.05$) in blood and sputum, as well as higher levels of leptin (1.9 times, $p < 0.05$), resistin (1.8 times), $\text{TNF}\alpha$, $\text{TGF}\beta 1$ and C-reactive protein in serum blood with a lower content of adiponectin (43.2%, $p < 0.05$) in severe dyslipidemia (higher total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, very low-density lipoprotein cholesterol, triglycerols, atherogenicity index at a lower level of high-density lipoprotein cholesterol) and endothelial dysfunction (increase in endothelin-1 content (2.2 times), intercellular adhesion molecule sVCAM-1 (1.7 times), the number of circulating exfoliated endothelial cells (31.7%, $p < 0.05$) with simultaneous reduction of nitrates / nitrites (by 25.4%, $p < 0.05$).

The frequencies of genotypes in the polymorphic variant C3435T of the MDR1 gene were 22.5% (CC), 47.5% (TC) and 30.0% (TT) in almost healthy individuals, 28.3% (CC), 49.1% (CT) and 22.6% (TT) - in patients with COPD, 26.5% (SS), 47.0% (CT) and 26.5% (TT) - in patients with COPD with concomitant diabetes mellitus type 2. At the same time, the association of this gene polymorphism with clinical data on CAT test, exercise tolerance, BODE index, some indicators of carbohydrate metabolism (fasting glucose) and lipid metabolism (total cholesterol and LDL cholesterol), serum leptin, and blood function endothelium (nitrate / nitrite level) in the presence of the minor allele T.

The use of atorvastatin for six months in the treatment of patients with COPD with concomitant diabetes mellitus type 2 improves clinical symptoms (reduction of cough by 24.5% ($p < 0.05$), shortness of breath - by 18.2% ($p < 0.05$), sputum production - by 19.8% ($p < 0.05$) and its nature - by 31.4% ($p < 0.05$) on the scale of symptoms of PL Paggiaro), reducing the frequency of exacerbations by 19.6% ($p < 0.05$), the number of ambulance calls - by 37.5% ($p < 0.05$) and the number of hospitalizations per year - by 21.6% ($p < 0.05$), improvement in body composition (percentage decrease) fat mass, visceral fat level, body mass index

and tendency to improve muscle mass), bronchial patency, tolerance of patients to exercise, blood lipid spectrum, quality of life, prognosis and reduction of comorbid pathology, manifestations of systemic inflammation (decreased content) adipocytokines, pro- and anti-inflammatory cytokines, C-reactive protein in serum), endothelial dysfunction (growth of nitrates / nitrites (by 30.8%, $p < 0.05$) and a decrease in the content of endothelin-1 (by 43.5%, $p < 0.05$) in the serum; decrease in the number of circulating exfoliated endothelial cells (by 33.5%, $p < 0.05$).

The dependence of the response to atorvastatin treatment in patients with COPD with concomitant type 2 diabetes on the genotype of the MDR1 gene (C3435T) and the dose of the drug was established. The use of 40 mg of atorvastatin for six months improves the quality of life of patients on the CAT test (in the presence of the T allele), exercise tolerance (for the genotype CT), decreased body mass index, body fat percentage (for the TT genotype) and BODE index (regardless of genotype). In the presence of the TT genotype, the content of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol decreases significantly and the concentration of nitrates / nitrites increases (compared to the CC and CT genotype) while reducing glucose tolerance and increasing HbA1c concentration ($p < 0.05$). Atorvastatin 20 mg improves blood lipid profile and endothelial function in the absence of effect on carbohydrate metabolism (regardless of genotype), reduces the number of CAT test scores and the integrated BODE index with increasing exercise tolerance (in the presence of the T allele).

Scientific novelty of the obtained results. Scientific data have been supplemented that patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant type 2 diabetes are characterized by more pronounced shortness of breath and cough, increased production of sputum and its worse nature. It was found that the frequency of exacerbations, the number of ambulance calls due to exacerbation of the disease and hospitalization per year, the duration of inpatient treatment with lower spirometry are also higher (FEV₁, PEF, MEF₂₅, MEF₅₀, MEF₇₅, MMEF₂₅₋₇₅, FEV₁ / FVC, VC, MVV and slow VC).

It has been reported that patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant diabetes mellitus type 2 have higher body mass index, fat percentage, visceral fat level, bone mass, muscle mass and metabolic age. There is a decrease in exercise tolerance and a more severe course and prognosis of COPD according to the BODE index.

Updated scientific data that patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant type 2 diabetes mellitus are characterized by higher levels of leukocytes with lower levels of eosinophils in the blood and sputum, as well as higher levels of leptin, resistin, TNF α , TGF β 1 and C-reactive serum protein with lower adiponectin content, more significant dyslipidemia (higher total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, very low-density lipoprotein cholesterol, triglycerols, atherogenicity index at lower level of high-density lipoprotein cholesterol) and endothelial dysfunction.

The frequencies of genotypes according to the C3435T polymorphic variant of the MDR1 gene in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant type 2 diabetes mellitus were analyzed.

First discovered the association of this gene polymorphism with clinical data from CAT test, exercise tolerance, BODE index, some indicators of carbohydrate metabolism (fasting glucose) and lipid metabolism (total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol), serum leptin and adiponectin, functional state of the endothelium (nitrate / nitrite level) in the presence of the minor allele T.

Scientific data on the use of atorvastatin for six months in the complex treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant type 2 diabetes mellitus improves clinical symptoms (reduction of cough, shortness of breath, sputum production and its nature on the scale of symptoms of PLPaggiaro), number of ambulance calls and number of hospitalizations per year, improvement of body composition (decrease in fat percentage, visceral fat level, body mass index and tendency to improve muscle mass), bronchial patency, tolerance of patients to exercise, lipid spectrum blood, quality of life, prognosis and reduction of the severity of comorbid pathology on the background of reduced

manifestations of systemic inflammation (decreased levels of serum adipocytokines, pro- and anti-inflammatory cytokines, C-reactive protein), endothelial dysfunction (increased nitrates / nitrites and decreased endothelin-1 in serum, decreased circulating exfoliated endothelial cells).

For the first time, the dependence of the response to atorvastatin treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant type 2 diabetes mellitus on the genotype of the MDR1 gene (C3435T) and the dose of the drug was established. It has been proven that the use of 40 mg of atorvastatin for six months leads to improved quality of life of patients (in the presence of the T allele), exercise tolerance (by genotype CT), decreased body mass index, percentage of body fat (by TT genotype) and index BODE (regardless of genotype). However, this reduces glucose tolerance (probable increase in glucose after 2 hours) and increases the concentration of HbA1c. In the presence of the TT genotype, the content of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol decreases significantly and the concentration of nitrates / nitrites increases (compared to the CC and CT genotype) while reducing glucose tolerance and increasing the concentration of HbA1c. It is specified that the use of 20 mg of atorvastatin improves blood lipid spectrum and functional state of the endothelium in the absence of influence on carbohydrate metabolism (regardless of genotype), reduces the number of points on the CAT test and the BODE integral index with increasing exercise tolerance (in the presence of the T allele).

The practical significance of the results. A method of treating chronic obstructive pulmonary disease combined with type 2 diabetes by additional appointment to the complex therapy of atorvastatin at a dose of 20-40 mg for six months of treatment to reduce clinical manifestations, severity of the disease, frequency of exacerbations, number of hospitalizations per year, severity systemic inflammation and endothelial dysfunction, as well as to improve body composition, bronchial patency, exercise tolerance, blood lipid spectrum, quality of life of patients and disease prognosis. For personal administration of atorvastatin to patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with type 2 diabetes

mellitus, it is recommended to determine the C3435T polymorphism of the MDR1 gene, as 20 mg of atorvastatin should be used in the presence of the TT genotype, which does not reduce glucose tolerance and increase HbA1c.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus, treatment, gene polymorphism, endothelial dysfunction, cytokines, adipokines.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Chernetska NV, Stupnytska NYa, Fediv OI. The role of MDR1 (C3435T) gene polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of medicine and life*. 2020; 13 (3): 349-355. (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).

2. Чернецька НВ. Ефективність застосування аторвастатину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2. *Буковинський медичний вісник*. 2020; 24(1): 188–194.

3. Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Диференційоване застосування аторвастатину в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з цукровим діабетом типу 2. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020; 19 (1): 119–126. (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).

4. Чернецька НВ. Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020; 19 (3): 138-143.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Федів ОІ, Чернецька НВ, Оліник ОЮ. Окиснювальна модифікація білків та протеолітична активність крові у хворих на хронічне обструктивне

захворювання легень та цукровий діабет типу 2. *Мат. наук-практ. конф. з міжнародн. участю Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід.* 14–15 квіт. 2016 р. Чернівці, 2016: 122-123. *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

6. Чернецька НВ. Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом 2 типу. *Мат. IV Міжнар. мед.-фармац. конгресу студентів і молодих вчених. Інновації та перспективи сучасної медицини, ВІМСО 2017, 5-7 квітня 2017 року. Хист.* 2017; 19: 403.

7. Чернецька НВ, Нестеровська О.А. Метаболізм адипокінів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом типу 2, залежно від нутритивного статусу. *Мат. V Міжнар. мед.-фармац. конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО 2018, 4-6 квітня 2018 року. Чернівці, 2018: 334. (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

8. Chernetska N, Fediv O, Stupnytska G, Nesterovska O. The role of vitamin D supplementation for prevention of exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disorder and metabolic syndrome. *Мат. наук-практ. конф. з міжнародн. участю. Пульмонологія та коморбідність.* 28–29 бер. 2019 р. Чернівці, 2019: 96. *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

9. Stupnytska G, Fediv O, Chernetska N, Nesterovska O. The Clinical differences between patients with eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD patients and asthma-COPD overlap syndrome. *Мат. наук-практ. конф. з міжнародн. участю. Пульмонологія та коморбідність.* 28–29 бер. 2019 р. Чернівці, 2019: 97. *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз*

отриманих результатів та підготувала тези до друку).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

10. Чернецька НВ, Невмержицька ЛВ, Оліник ОЮ. Судинно-ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Мат. XX Міжнар. мед. конгресу студ. та молодих вчених. *Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини*. 25–27 квіт. 2016 р. Тернопіль, 2016: 57. *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

11. Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Особливості клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого із цукровим діабетом типу 2. *Україна. Здоров'я нації*. 2020; 2(59): 167-168. *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*