Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0821U102731

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 07-12-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Мазніченко Єгор Олександрович

2. Maznichenko Iegor O

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 02-12-2021

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Одеський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010801

Місцезнаходження: Валіховський провулок, буд. 2, м. Одеса, Одеська обл., 65082, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 41.600.008

Повне найменування юридичної особи: Одеський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010801

Місцезнаходження: Валіховський провулок, буд. 2, м. Одеса, Одеська обл., 65082, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Одеський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010801

Місцезнаходження: Валіховський провулок, буд. 2, м. Одеса, Одеська обл., 65082, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.29.29

Тема дисертації:

1. Розробка та оцінка ефективності застосування персоніфікованої патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії у хворих на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом

2. Development and evaluation of the effectiveness of the use of personalized pathogenetically based hypolipidemic therapy in patients with familial hypercholesterolemia and non-alcoholic steatohepatitis

Реферат/анотація:

1. Вперше розроблена експериментальна модель неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та гіперхолестеринемії, яка дозволила скоротити термін моделювання патологічного стану на 28-30 діб і виявилась простішою у виконанні. За розробленою схемою на 90-у добу було сформовано НАСГ із ГХ. На 45-у добу експериментальної гіполіпідемічної терапії розувастатином, езетимібом та комплексним гепатопротектором біохімічне дослідження сироватки крові виявило достовірний гіполіпідемічний ефект всіх показників ліпідограми ($p<0,04$) та виражене зменшення активності печінкових ферментів ($p<0,02$); в тканині печінки - покращення мікроструктури: відсутність осередків запалення, мостоподібних фіброзоутворень, жировий гепатоз 0-I ступеня. Результати молекулярно-генетичного дослідження підтвердили доцільність визначення біомаркеру, який асоційований зі зміною фармакологічної відповіді інгібіторів ГМК-КоА-редуктази. Проведене фармакогенетичне тестування поліморфізму rs4149056

(Val1174/Ala, c.521T>C) гена SLCO1B1виявило, що з 73 хворих на сімейну гіперхолестеринемію СГХ та НАСГ, 42 (57,5%) пацієнти мали носійство дикого типу (Val/Val, c.521TT), 26 хворих (36%) - гетерозиготне носійство (Val/Ala, c.521TC) і 7 пацієнтів (6,5%) - гомозиготне носійство (Ala/Ala, c.521CC), далі всі пацієнти отримували статин відповідно до алгоритму дозування. Проведена оцінка клінічної ефективності розробленої патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії. Додаткове до розувастатину та езетимібу призначення комплексного гепатопротектора протягом 90 діб хворим на СГХ із НАСГ, призводило до достовірної регресії рівня ЛПНЩ на 52% (p=0,001) та підвищення рівня ЛПВЩ на 78% (p=0,001) порівняно з вихідними даними. Активність печінкових ферментів була меншою порівняно з вихідними даними: АЛТ на 55% (p=0,001), АСТ на 66% (p=0,001), концентрація ІЛ-6 знизилась на 41% (p=0,001), концентрація фрагментів ЦК-18 була менша на 53% (p=0,001). ЦК-18 має статистично достовірний, прямий, тісний кореляційний зв'язок з даними активності печінкових трансаміназ (з АЛТ r=0,76, p=0,01; АСТ r=0,77, p=0,01), рівнем ЛПНЩ (r=0,81,p=0,01), результатами УЗД печінки (r=0,59, p=0,01). Кореляційний аналіз концентрації ІЛ-6 виявив достовірний, позитивний, тісний кореляційний зв'язок з печінковими ферментами (АЛТ r=0,95, p=0,01; АСТ r=0,97, p=0,01), рівнем ЛПНЩ (r=0,96, p=0,01). Прогноз застосування розробленої медикаментозної терапії у хворих на СГХ із НАСГ, шляхом побудови функції S-кривої Гомпертца продемонстрував, що запропонована комплексна терапія дозволяє досягнути рівня ЛПНЩ 2,5 ммоль/л за 3 міс, а концентрація фрагментів ЦК-18 за 6 міс від початку лікування складатиме 98,02 Од/л. Вперше був розроблений та застосований опитувальник для суб'єктивної, скринінгової оцінки якості життя у пацієнтів з СГХ та НАСГ (Modified Questionary Quality of Life in Patients with Familial Hypercholesterolemia and Nonalcoholic Steatohepatitis). Проведений статистичний аналіз виявив достовірний тісний кореляційний зв'язок MQLFS зі стандартними опитувальниками, лабораторно-інструментальними результатами обстеження хорошу та відмінну якість показників - площа AUC була 0,63-1,0 (p<0,04).

2. An experimental model of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and hypercholesterolemia was developed for the first time, which reduced the duration of the pathological condition modeling by 28-30 days and proved to be simpler in performance. According to the developed scheme NASH with HC was formed on the 90th day. The biochemical study of the blood serum showed a significant hypolipidemic effect in all indices of the lipidogram (p<0.04) and a marked decrease in the activity of liver enzymes (p<0.02) on the 45th day of experimental lipid-lowering therapy with rosuvastatin, ezetimibe and complex hepatoprotector; there was improvement of microstructure: absence of cells inflammation, bridge-like fibroids, fatty hepatosis of 0-I degree in the liver tissue. The results of molecular genetic study confirmed the expediency of identifying a biomarker that was associated with a change of pharmacological response of HMG-CoA reductase inhibitors. Conducted pharmacogenetic testing of rs4149056 polymorphism (Val1174/Ala, c.521T > C) of the SLCO1B1 gene found that of 73 patients with familial hypercholesterolemia (FHC) and NASH, 42 (57.5%) patients had wild-type carriers (Val/Val, c.521TT), 26 patients (36%) - heterozygous carrier (Val/Ala, c.521TC) and 7 patients (6.5%) - homozygous carrier (Ala/Ala, c.521CC); then all patients received a statin according to the dosing algorithm. The evaluation of clinical efficacy of the developed pathogenetically reasonable hypolipidemic therapy was made. Additionally to rosuvastatin and ezetimibe, administration of a complex hepatoprotector given to the patients with FHC and NASH for 90 days, had led to a significant regression of LDL levels by 52% (p=0.001) and increase in HDL by 78% (p=0.001) compared to a baseline. The activity of liver enzymes was lower compared to a baseline: ALT by 55% (p=0.001), ACT by 66% (p=0.001), the concentration of IL-6 decreased by 41% (p=0.001), the concentration of CK-18 fragments was lower by 53% (p=0.001). CK-18 has a statistically significant, direct, close correlation with the data on the activity of hepatic transaminases (with ALT r=0.76, p=0.01; ACT r=0.77, p=0.01), LDL levels (r=0.81, p=0.01), liver ultrasound results (r=0.59, p=0.01). The correlation analysis of the concentration of IL-6 revealed a reliable, positive, close correlation with liver enzymes (ALT r=0.95, p=0.01; AST r=0.97, p=0.01), LDL level (r=0.96, p=0.01). The prognosis of application of the developed drug therapy in patients with FHC and NASH, by constructing the function of the Gompertz S-curve demonstrated that the proposed complex therapy allowed achieving a level of LDL 2.5 mmol/l for 3 months, and the concentration of CK-18 fragments was 98.02 IU/l for 6 months from the beginning of the treatment. A questionnaire was first developed and applied to subjective, screening assessment of a quality of life

in the patients with FHC and NASH (Modified Questionary Quality of Life in Patients with Familial Hypercholesterolemia and Nonalcoholic Steatohepatitis). The conducted statistical analysis revealed a significant close correlation between MQLFS and standard questionnaires, laboratory and instrumental examination results, good and excellent quality of indices - AUC area was 0.63-1.0 ($p<0.04$).

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Якименко Олена Олександрівна
2. Yakimenko Olena Oleksandrivna

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.33

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Півторак Катерина Володимирівна
2. Pivtorak Katerina Volodimirovna

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.36

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ярема Надія Іванівна

2. Yarema Nadiya I.

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.11

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Золотарьова Наталія Артемівна

2. Zolotarova Nataliia Artemivna

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.12

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ігнатьєв Олександр Михайлович
2. Ignatiev Olexandr Mychailovych

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.33

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради — Величко Валентина Іванівна

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні — Величко Валентина Іванівна

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності — Юрченко Т.А.