Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U100329

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 01-06-2023

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ісаєв Олексій Андрійович
2. Isayev Oleksii A

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: 31-05-2023

Спеціальність за освітою: лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Комунальне підприємство "Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня"

Код за ЄДРПОУ: 26508184

Місцезнаходження: площа Соборна, 14, м. Дніпро, Дніпровський р-н., Дніпропетровська обл., 49005, 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 08.601.071

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н., Дніпропетровська обл., 49044, 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: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н., Дніпропетровська обл., 49044, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.29.56

Тема дисертації:

1. Рання діагностика розвитку та прогнозування ускладнень у хворих на первинну відкритокутову глаукому
2. Early diagnosis of development and prognosis of complications in patients with primary open-angle glaucoma

Реферат:

1. Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної офтальмології – удосконаленню ранньої діагностики розвитку та прогнозування ускладнень у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою (ПВКГ) на підставі проведення комплексного клінічного, офтальмологічного та молекулярно-генетичного дослідження однонуклеотидні варіації (SNV) rs1799983 і rs2070744 гену ендотеліальної NO-синтази (NOS3). За результатами даного дослідження переважна кількість обстежених пацієнтів мала ПВКГ III стадії (52,94 %), приблизно однакова кількість пацієнтів була з іншими стадіями: 11,76 % – з I стадією; по 17,65 % з II і IV стадіями. За стадіями ПВКГ була відмічена статистично значуще збільшення тривалості захворювання: від 1 року (95 % ДІ 0,60 – 1,36) при I стадії ПВКГ до 5,9 років (95 % ДІ 4,15 – 7,62) при IV ($p<0,001$). Всі офтальмологічні показники закономірно погіршувалися від I до IV стадії ($p<0,001$). За даними ROC аналізу, найбільшу прогностичну здатність щодо діагностика певної стадії ПВКГ мало відношення площі екскавації до

площі диску зорового нерва (Cup/Disk Area Ratio) – AUC=0,904 (95 % ДІ 0,830 - 0,953; p<0,001), що дозволяло вважати цей показник самим чутливим (Se=95,56 %) та специфічним (Sp=100,0%) для діагностики ПВКГ всіх стадій. Вперше отримано дані по розподілу вивчених генетичних SNV у пацієнтів на ПВКГ з української популяції Дніпропетровської області. Наявність генотипу TT SNV rs1799983 (G894T, Glu298Asp) гена NOS3 була фактором ризику ПВКГ (ВШ=1,806; 95 % ДІ 1,11 - 2,93; p=0,016). Носії генотипу TT мали у 3,3 рази (p<0,001) більший ризик ПВКГ, ніж носії інших генотипів (GG+GT). Стратифікація за статтю показала збереження зв'язку з ПВКГ у жінок-носійок ризикового алелю T (ВШ=2,00; 95 % ДІ 1,01 - 3,95; p=0,043). Встановлено, що за наявністю ризикового генотипу TT та алелю T rs1799983, ПВКГ розвивалася у більш молодшому віці, такі особи мали вищий внутрішньочний тиск, гірші показники периметрії (MD та PSD), меншу товщину шарів нервових волокон сітківки (RNFL) та комплексу гангліозних клітин макули (GCC), більше відношення площі екскавації до площі диску зорового нерва (Cup/Disk Area Ratio). Вперше встановлено, що алельний SNV rs1799983 (G894T, Glu298Asp) гена NOS3 rs2070744 гену NOS3 мав протективний ефект у відношенні розвитку ПВКГ (для алелю T: ВШ=0,589; 95% ДІ 0,370-0,938; p=0,025). Носії алелю T мали кращі показники периметрії (MD та PSD) та більшу товщину шарів нервових волокон сітківки (RNFL) і комплексу гангліозних клітин макули (GCC). Встановлена генетична схильність до розвитку ПВКГ у носіїв предкового алелю C rs2070744 (ВШ=1,699; 95 % ДІ 1,066-2,706; p=0,025), у яких захворювання розвивалося у молодшому віці та супроводжувалося швидким розвитком, гіршими показниками периметрії та більш вираженою дистрофією шарів сітківки у порівнянні з носіями інших генотипів. Розширено знання: при стратифікації за стадіями ПВКГ мала місце залежність офтальмологічних показників від генотипів обох SNV – гірші показники були визначені для носіїв генотипів TT rs1799983 і CC rs2070744, що зберігалося для III та IV стадій. Вперше встановлено, що носії комбінації генотипів rs1799983-rs2070744 GT-CC та TT-CC мали суттєво збільшений ризик ПВКГ: ВШ=4,39 (95% ДІ 1,00-19,30; p=0,048) і ВШ=14,15 (95% ДІ 1,88-106,28; p<0,001), відповідно. Швидкість прогресії ПВКГ була більшою у носіїв комбінації генотипів TT-CC, GT-CC та GT-CT. За кожною з цих комбінацій генотипів швидкість прогресії ПВКГ була більшою у жінок, ніж у чоловіків. Практична значимість отриманих результатів При обстеженні пацієнтв з ПВКГ необхідно враховувати наявність генотипів ризику SNV rs1799983 та rs2070744 гена NOS3. З урахуванням їх наявності та статі побудована порядкова регресійна модель швидкості прогресії обтяження захворювання ПВКГ із задовільними показниками прогнозу (AUC=0,953; 95 % ДІ 0,912 - 0,979; p<0,001). Проведено розрахунок «спадково зумовленого» віку пацієнтів, в якому слід очікувати ту чи іншу стадію ПВКГ. За наявності одного з ризикових алелів (комбінації генотипів GG-CT, GT-TT, GG-CC) вік виникнення ПВКГ зменшувався (до 22-39 років), але вік розвитку III та IV стадій прогнозувався дуже високим (понад 84 роки). За наявності двох ризикових алелів суттєво зменшувалися і вік виникнення, і вік розвитку ПВКГ високих стадій, що особливо було притаманно носіям комбінації генотипів TT-CC

2. The dissertation is devoted to solving the urgent problem of modern ophthalmology – improvement of early diagnosis of development and prediction of complications in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) on the basis of a comprehensive clinical, ophthalmological and molecular genetic study of genetic single nucleotide variation (SNV) rs1799983 and rs2070744 of endothelial NO-syntase gene (NOS3). The scientific novelty of the obtained results. According to the results of this study, the vast majority of surveyed patients had stage III POAG (52.94%), approximately the same number of patients were with other stages: 11.76% – with stage I; 17.65% with stages II and IV. A statistically significant increase in the duration of the disease was noted according to the stages of PVCG: from 1 year (95% CI 0.60 – 1.36) with stage I POAG to 5.9 years (95% CI 4.15 – 7.62) with IV (p<0.001). All ophthalmological indicators naturally worsened from I to IV stage (p<0.001). According to ROC analysis, the ratio of the area of excavation to the area of the optic nerve disc (Cup/Disk Area Ratio) had the greatest predictive power for the diagnosis of a certain stage of POAG - AUC=0.904 (95% CI 0.830 - 0.953; p<0.001), which allowed us to consider this the indicator is the most sensitive (Se=95.56%) and specific (Sp=100.0%) for the diagnosis of PVCG of all stages. For the first time, data on the distribution of the studied genetic SNV in patients on POAG from the Ukrainian population of the Dnipropetrovsk region were obtained. The presence of the TT and allele T SNV rs1799983 (G894T, Glu298Asp) genotype of the NOS3 gene was a risk factor for

POAG (OR=1.806; 95% CI 1.11-2.93; p 0.016). Carriers of the TT genotype had a 3.3-fold higher risk (p<0.001) of POAG than carriers of other genotypes (GG+GT). Stratification by sex showed that the association with POAG was maintained in women with the risk T allele (OR=2.00; 95% CI 1.01-3.95; p=0.043). It was found that due to the risk TT genotype and T allele rs1799983, POAG developed at a younger age, such individuals had higher internal pressure, worse perimetry (MD and PSD), less thickness of the retinal nerve fibers (RNFL) and ganglionic macula cells (GCC), greater ratio of excavation area to optic disc area (Cup/Disk Area Ratio). Installed for the first time that the rs2070744 allelic SNV of the NOS3 gene had a protective effect against the development of POAG (for the T allele: OR=0.589; 95% CI 0.370-0.938; p=0.025). T allele carriers had better perimetry (MD and PSD) and greater thickness of the retinal nerve fibers (RNFL) and macular ganglion cell complex (GCC). Genetic predisposition to the development of POAG in carriers of the ancestral C allele rs2070744 (OR=1.699; 95% CI 1.066-2.706; p=0.025), in which the disease developed at a young age and was accompanied by rapid development, worse perimetry and more pronounced dystrophy of the layers in comparison with carriers of other genotypes. Expanded knowledge: it was shown that ophthalmic parameters depended on the genotypes of both polymorphisms during stratification by POAG stages – the worst indicators were determined for carriers of TT rs1799983 and CC rs2070744 genotypes, which was preserved for III and IV stages. For the first time, it was established that carriers of a combination genotypes rs1799983-rs2070744 GT-CC and TT-CC had a significantly increased risk of POAG: OR=4.39 (95% CI 1.00-19.30; p=0.048) and OR=14.15 (95 % CI 1.88-106.28; p<0.001), respectively. The rate of POAG progression was higher in carriers of a combination genotypes: TT-CC, GT-CC and GT-CT. For each of these combination genotypes, the rate of progression of POAG was higher in women than in men. The practical significance of the obtained results. The presence of risk genotypes SNV rs1799983 and rs2070744 of the NOS3 gene must be taken into account when examining patients with POAG. Taking into account their presence and gender, an ordinal regression model of the rate of progression of the disease burden of POAG was built with satisfactory prognosis indicators (AUC=0.953; 95% CI 0.912 - 0.979; p<0.001). The calculation of the "hereditary" age of patients, in which one or another stage of POAG should be expected, was calculated. In the presence of one of the risk alleles (combination genotypes GG-CT, GT-TT, GG-CC) the age of onset of POAG decreased (up to 22-39 years), but the age of development of stages III and IV was predicted to be very high (over 84 years). In the presence of two risk alleles, both the age of onset and the age of development of high-grade POAG significantly decreased, which was especially characteristic of carriers of the TT-CC combination genotypes

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. Сердюк Валерій Миколайович

2. Serdiuk Valerii M

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.18

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. Луценко Ніна Степанівна

2. Lutsenko Nina S.

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.18

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. Бездетко Павел Андрійович

2. Bezdetko Pavel A

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.18

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. Могілевський Сергій Юрійович
2. Mogilevskyy Sergii Yuriyovych

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.18

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. Погорєлов Олексій Вікторович
2. Pogoryelov Oleksii V.

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.15

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 Сакович Василій Микитович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Сакович Василій Микитович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

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