

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0821U100911

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 25-05-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Більченко Антон Олександрович

2. Bilchenko Anton Oleksandrovich

Кваліфікація: 14.01.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 14.01.02

Назва наукової спеціальності: Внутрішні хвороби

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 30-04-2021

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Харківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 01896866

Місцезнаходження: Проспект Науки, буд. 4, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61022, 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 64.600.018

Повне найменування юридичної особи: Харківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 01896866

Місцезнаходження: Проспект Науки, буд. 4, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61022, 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: Харківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 01896866

Місцезнаходження: Проспект Науки, буд. 4, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61022, 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. Оптимізація лікування хворих з поєднанням артеріальної гіпертензії та цукрового діабету на підставі вивчення нових біомаркерів запалення: ФРД-15, Р-селектину та Галектину-3
2. Optimization of treatment in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus based on the study of new biomarkers of inflammation- GDF-15, P-selectin and Galectin- 3

Реферат:

1. При поєднанні АГ і ЦД 2 типу виявлено більш потужний вплив ЦД2Т на достовірне підвищення рівня ФРД-15 за рахунок кореляції з рівнем глікемії, а крім того, незапального механізму дії ФРД-15, так і впливу метформіну. Крім того, на підвищенні рівня ФРД-15 впливав вік хворих, рівень артеріального тиску та наявність супутніх коронарної хвороби серця та ФП. Підвищення рівня галектину-3 спостерігалось у хворих з ознаками розвитку фіброзу, зокрема при 3 стадії АГ, так само збільшувався рівень Р-селектину, що відображало активацію тромбоцитарного компоненту та збільшення ризику атеротромбозу. Достовірне зменшення рівня Р-селектину у хворих з ФП було зумовлено одночасним прийомом антикоагулянтів та антиагрегантів. ФРД-15 та галектин-3 демонстрували зв'язок з ГЛШ, проте більш потужна залежність спостерігалась між рівнями ФРД-15 та рівнями ШКФ і альбумінурії. Виявлено зв'язок рівня ФРД-15 з діастолічним АТ ($r=0,251$ $p=0,023$). Виявлена слабка достовірна кореляція між Р-селектіном та САТ і ДАТ

($r=0.192$, $p=0.035$ та $r=0.181$, $p=0.047$, відповідно) зумовлена тим, що збільшення АТ, з одного боку, призводить до активації синтезу Р-селектину, як компенсаторної реакції, направленої на зменшення пресорних ефектів ангіотензину II, що, в свою чергу, активує клітинні механізми прогресування атеросклерозу. Найбільш рівень ФРД-15 був пов'язаний за даними кореляційного аналізу та лінійного регресійного аналізу з середнім САТ вночі, та за рахунок цього, з середнім САТ за добу. Також виявлений зв'язок Р-селектину з рівнем ДАТ вночі, але найбільш вірогідним є не зв'язок Р-селектину з ДАТ вночі, а співпадаючий циркадний ритм Р-селектину та ДАТ вночі у хворих на АГ та ЦД2Т з циркадним ритмом АТ по типу "Nondipper". Аналіз сумарної кінцевої точки по групах порівняння за період спостереження 36 місяців показав тенденцію до більш несприятливого перебігу поєднання АГ та ЦД2Т в порівнянні з ізольованими АГ та ЦД2Т, при цьому, аналіз факторів, які впливали на прогноз, показав вплив на сумарну кінцеву точку поєднання АГ та ЦД2Т, відсутність зниження АТ вночі по типу «Nondipper», гіпертрофії міокарду лівого шлуночка. Серед біомаркерів запалення, які вивчалися в дослідженні, найбільший вплив на прогноз мав рівень ФРД-15 вище медіани на момент включення в дослідження, для якого спостерігалось достовірне збільшення додаткового ризику (OR=1,44; CI 95%: 1,06-1,96). Показана в нашому дослідженні залежність рівня ФРД-15 від досягнення «цільового» рівня артеріального тиску може пояснюватись позитивним впливом на гемодинаміку та структурні зміни в серцево-судинній системі внаслідок кращого контролю АТ, як такого, що нарешті корелює зі зменшенням ризику СС подій, в тому числі смертності, розвитку СН та ЦД. Аналіз впливу антигіпертензивних препаратів на рівень ФРД-15 показав, що, блокатори РАС впливали на зменшення рівня ФРД-15, але в значній мірі цей ефект був зумовлений впливом ІАПФ, в той, час, як БРА мали незначний вплив. Найбільший вплив на зменшення рівня ФРД-15 за даними аналізу шансів мали антагоністи кальцію, що підтверджувалось і достовірно нижчим рівнем ФРД-15 у хворих, які на момент включення в дослідження приймали цю групу антигіпертензивних препаратів. Прийом жодного з класів антигіпертензивних препаратів не впливав достовірно на рівні Галектину-3 та Р-селектину, при цьому, спостерігалась тенденція до більш низького рівня вч-СРБ, у хворих які приймали блокатори РАС та АК, і тенденція до більш високого рівня вч-СРБ у хворих, які приймали діуретики. Рівень Р-селектину знижувався достовірно під впливом антитромбоцитарних препаратів та антикоагулянтів. Контроль глікемії за досягненням цільового рівня не впливав достовірно на рівні біомаркерів запалення ані на момент включення хворих в дослідження, ані через 12 місяців лікування. Прийом метформіну супроводжувався достовірним збільшення рівня ФРД-15 у хворих ((3109,76±1231,88 та 2114,66±754,14 нг/мл, $p<0.05$, відповідно; OR=1.76 (CI: 1,35-1,93), проте на рівні Р-селектину та Галектину-3 прийом метформіну достовірно не впливав, так само, як прийом препаратів сульфонілсечовини, який не впливав достовірно на жоден з проаналізованих біомаркерів запалення.

2. The combination of hypertension and type 2 diabetes revealed a stronger effect of type 2 diabetes on a significant increase in the level of GDF-15 due to the correlation with the level of glycemia and, in addition, the non-inflammatory mechanism of action of GDF-15 and metformin. In addition, the increase in the level of GDF-15 was influenced by the age of patients, blood pressure and the presence of concomitant coronary heart disease and AF. Increased levels of galectin-3 were observed in patients with signs of fibrosis, in particular in stage 3 hypertension, as well as increased levels of P-selectin, which reflected the activation of the platelet component and increased risk of atherothrombosis. A significant decrease in the level of P-selectin in patients with AF was due to the simultaneous use of anticoagulants and antiplatelet agents. GDF-15 and galectin-3 levels showed an association with LVH, but a stronger relationship was observed between GDF-15 levels and GFR and albuminuria levels. The relationship between the level of GDF-15 and diastolic blood pressure ($r=0.251$ $p=0.023$) was found. The weak reliable correlation between P-selectin and SBP and DBP ($r=0.192$, $p=0.035$ and $r=0.181$, $p=0.047$, respectively) is due to the fact that the increase in blood pressure, on the one hand, leads to the activation of P-selectin synthesis, as a compensatory response aimed at reducing the pressor effects of angiotensin II, which, in turn, activates the cellular mechanisms of atherosclerosis progression. The highest level of GDF-15 was associated with correlation analysis and linear regression analysis with the average SBP at night, and due to this, with the average SBP per day. The connection of P-selectin with the level of DBP at night was also revealed, but the most probable is not the connection of P-selectin with DBP at night, but the coinciding circadian rhythm of P-selectin

and DBP at night in patients with hypertension and type 2 diabetes with circadian BP by type "Nondipper". Analysis of the total endpoint by comparison groups for the observation period of 36 months showed a tendency to a more unfavorable course of the combination of hypertension and type 2 diabetes compared with isolated hypertension and type 2 diabetes, while analysis of factors influencing the prognosis showed the impact on the total endpoint hypertension and type 2 diabetes, no decrease in blood pressure at night on the type of "Nondipper", left ventricular myocardial hypertrophy. Among the biomarkers of inflammation studied in the study, the greatest influence on the prognosis was the level of GDF-15 above the median at the time of inclusion in the study, for which there was a significant increase in additional risk (OR = 1.44; CI 95%: 1.06-1, 96). The dependence of GDF-15 levels on the achievement of the "target" blood pressure level shown in our study can be explained by the positive effect on hemodynamics and structural changes in the cardiovascular system due to better blood pressure control, as one that finally correlates with reduced risk of cardiovascular events including mortality, development of heart failure and diabetes. Analysis of the effect of antihypertensive drugs on the level of GDF-15 showed that RAS blockers had an effect on reducing the level of GDF-15, but this effect was largely due to the effects of ACE inhibitors, while ARBs had little effect. According to the analysis of the chances, calcium antagonists had the greatest influence on the reduction of GDF-15 levels, which was confirmed by a significantly lower level of GDF-15 in patients who were taking this group of antihypertensive drugs at the time of inclusion in the study. None of the classes of antihypertensive drugs had a significant effect on the level of Galectin-3 and P-selectin, with a tendency to lower levels of CRP in patients taking PAC blockers and anticoagulants, and a tendency to higher levels of SBR in patients who took diuretics. P-selectin levels decreased significantly under the influence of antiplatelet drugs and anticoagulants. Glycemic control at the target level did not significantly affect the level of biomarkers of inflammation, neither at the time of inclusion of patients in the study, nor after 12 months of treatment. Metformin was accompanied by a significant increase in the level of GDF-15 in patients (3109.76 ± 1231.88 and 2114.66 ± 754.14 ng / ml, $p < 0.05$, respectively; OR = 1.76 (CI: 1,35-1, 93), however, at the level of P-selectin and Galectin-3 metformin was not significantly affected, as well as sulfonylurea, which did not significantly affect any of the analyzed biomarkers of inflammation.

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 ОПВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бабак Олег Якович
2. Babak Oleg Yakivich

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.02

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. Целуйко Віра Йосипівна
2. Tselujko Vira Josipivna

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

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Фуштей Іван Михайлович
2. Fushtei Ivan Mykhailovych

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. Кравчун Павло Григорович

2. Kravchun Pavlo Grigorovich

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

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ковальова Ольга Миколаївна

2. Kovalyova Olga Mykolaivna

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

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові

голови ради

Пасієшвілі Людмила Михайлівна

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

Пасієшвілі Людмила Михайлівна

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Реєстратор

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



Юрченко Т.А.