

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0825U001929

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 23-05-2025

**Статус:** Наказ про видачу диплома

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:** Наказ ХНУ імені В. Н. Каразіна № 0302-Зк/1163 від 08.07.2025 р.



## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Крутенко Наталія Володимирівна
2. Nataliia Krutenko

**Кваліфікація:**

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-3236-0057

**Вид дисертації:** доктор філософії

**Аспірантура/Докторантура:** так

**Шифр наукової спеціальності:** 222

**Назва наукової спеціальності:** Медицина

**Галузь / галузі знань:** охорона здоров'я

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Медицина

**Дата захисту:** 20-06-2025

**Спеціальність за освітою:** Лікувальна справа

**Місце роботи здобувача:** Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

**Код за ЄДРПОУ:** 02071205

**Місцезнаходження:** майдан Свободи, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

### **III. Відомості про організацію, де відбувся захист**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** PhD 8799

**Повне найменування юридичної особи:** Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

**Код за ЄДРПОУ:** 02071205

**Місцезнаходження:** майдан Свободи, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

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

**Повне найменування юридичної особи:** Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

**Код за ЄДРПОУ:** 02071205

**Місцезнаходження:** майдан Свободи, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 76.29.47.45

**Тема дисертації:**

1. Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту
2. Predicting the Development of Cardiovascular Disorders in Adolescents with Upper Gastrointestinal Pathology

**Реферат:**

1. Мета дослідження – удосконалення діагностики порушень серцево-судинної системи у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту шляхом визначення інформативних прогностичних предикторів їх розвитку на підставі вивчення регуляторно-адаптивних можливостей серцево-судинної системи, показників системного запалення та фіброзоутворення, вмісту кардіоспецифічних маркерів. Задачі: надати клінічну характеристику захворювань верхніх відділів ШКТ у пацієнтів підліткового віку; вивчити стан ССС з урахуванням варіанту ураження; встановити рівень адаптаційних та регуляторних можливостей ССС; дослідити вміст HIF-2 $\alpha$ , HS-cTnI, NT-proBNP, СРП, CTGF, індексів AAR, FIB-4; визначити прогностичні ознаки ризику формування порушень ССС у підлітків з патологією верхніх відділів ШКТ. Матеріали й методи: у дослідженні взяли участь 162 підлітка віком від 10 до 18 років, в тому числі 104 пацієнти і 58 здорових осіб (контроль). Результати: домінували хронічні гастродуоденіти ( $p < 0,05$ ); деструктивні зміни слизової частіше поєднувалися з ГЕРХ і гіперацидністю;

рефлюкс-езофагіт та ДГР – частіше у хлопців. Н. Руролі-позитивність виявлена в половині випадків. Симптоми з боку ССС – у 28,9 % пацієнтів; Ехо-КГ: вища частота МАРС, більші діаметри аорти та лівого передсердя у пацієнтів. ХМ ЕКГ: порушення ритму у 72,5 % пацієнтів ( $p < 0,05$ ), синусова тахікардія у дівчат, недоброякісні аритмії у 14,5 %. Ризик аритмій був вище у пацієнтів старше 15 років із кардіальними скаргами та середньодобовою ЧСС  $< 70$  уд/хв ( $p < 0,05$ ), незалежно від супутніх захворювань. Високий рівень вихідної симпатикотонії при ерозивно-виразкових ураженнях ШКТ, порушення адаптації та вегетативної регуляції при тривалому перебігу захворювання та ГЕРХ. Рівень HIF-2 $\alpha$  – вищий у хворих, осіб чоловічої статі, при ерозивних змінах стравоходу ( $p < 0,05$ ), корелював з розмірами ЛШ і товщиною міокарду ЛШ та МШП. Вміст HS-cTnI – в межах норми, вищий в групі хворих ( $p < 0,01$ ); NT-proBNP – у межах норми, вищий при деструктивних змінах слизової ШКТ, наявності скарг з боку серця та змін на ХМ ЕКГ ( $p < 0,05$ ). AAR і FIB-4 достовірно вищі у юнаків основної групи, в пізньому підлітковому періоді та при ерозивно-виразкових ураженнях слизової ( $p < 0,05$ ). Рівень CTGF та СРП не мали достовірних відмінностей між підгрупами пацієнтів ( $p > 0,05$ ). Активація HIF-2 $\alpha$  у пацієнтів корелює зі зростанням HS-cTnI у випадках тривалості хвороби понад 3 роки ( $r=0,59$ ), обтяженого сімейного анамнезу ( $r=0,33$ ) та ГЕРХ ( $r=0,66$ ); та зі збільшенням NT-proBNP при тих же факторах ( $r=0,87$ ;  $r=0,72$ ;  $r=0,95$ ), а також за наявності деструктивних уражень слизової, підвищеної кислотної секреції ( $r=0,90$ ) і аритмій ( $r=0,84$ ). Регресійні моделі виділили основні прогностичні чинники щодо активації HIF-2 $\alpha$ : тривалість процесу, деструктивний варіант ураження слизової, підвищення СРП та п-ЛП ( $R^2=0,94$ ); щодо CTGF: жіноча стать, хронічний гастродуоденіт, недеструктивне ураження ( $R^2=0,35$ ); щодо HS-cTnI: жіноча стать, тривалість захворювання, анемія, підвищений холестерин, амілаза, індекс FIB-4 ( $R^2=0,886$ ); щодо NT-proBNP: тривалість захворювання, ГЕРХ, підвищена кислотність, п-ЛП, СРП, рівень загального білірубину ( $R^2=0,991$ ). За даними ROC-аналізу: порогові рівні HIF-2 $\alpha$  0,20 і 0,08 ng/mL прогнозують підвищення NT-proBNP у загальній когорті (AUC =  $0,714 \pm 0,09$ ; 95% CI 0,538–0,890) та при деструктивних ураженнях (AUC =  $0,85 \pm 0,18$ ; 95% CI 0,50–1,00). NT-proBNP  $\geq 43,2$  pg/mL прогнозує ризик аритмій (ROC =  $0,779 \pm 0,027$ ; 95% CI 0,726–0,833), AAR  $> 1,83$  – підвищення HS-cTnI (AUC =  $0,77 \pm 0,056$ ; 95% CI 0,66–0,88). Наукова новизна: доповнено знання про частоту й патогенетичні механізми порушень з боку серця у підлітків з патологією верхніх відділів ШКТ. Вперше досліджено роль HIF-2 $\alpha$  у розвитку порушень з боку серця при запальних захворюваннях верхніх відділів ШКТ. Автономна дисрегуляція супроводжує, але не ініціює залучення міокарду. Вперше отримано дані про вміст кардіоспецифічних маркерів та фактору росту сполучної тканини. Встановлено несприятливі прогностичні чинники, які визначають розвиток гастрокардіального синдрому у пацієнтів з хронічною гастродуоденальною патологією. Розроблено прогностичні моделі ризику коморбідності ССС на фоні хронічного запалення верхніх відділів ШКТ. Практичне значення: отримані результати дозволяють удосконалити ранню діагностику та є важливими для профілактики формування коморбідності з боку серця у підлітків із хронічними захворюваннями верхніх відділів ШКТ. Визначено порогові значення індексу AAR, при якому зростає ризик залучення міокарда, та рівня NT-proBNP щодо ймовірності наявності аритмій у пацієнтів із захворюваннями верхніх відділів ШКТ. Результати впроваджено у лікувально-діагностичний процес і у підготовці здобувачів вищої медичної освіти. Ключові слова: підлітки, хронічний гастродуоденіт, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, аритмії, вегетативна дисфункція, холтерівський моніторинг, NT-proBNP, HS-cTnI, HIF-2 $\alpha$ , кардіоспецифічні маркери.

2. The purpose of the study is to improve the diagnosis of cardiovascular disorders in adolescents with chronic inflammatory pathology of the upper gastrointestinal tract (GIT) by determining informative prognostic predictors of their development based on the investigation of the cardiovascular system's regulatory and adaptive abilities, systemic inflammation and fibrosis indicators, and the cardiac-specific biomarkers. Research objectives: to provide a clinical characteristic of the upper GIT diseases in adolescents and to study the cardiovascular system in them, taking into account the variant of the lesion; to establish the level of adaptive and regulatory capabilities of the cardiovascular system in adolescents with pathology of the upper GIT; to study the level of HIF-2 $\alpha$ , HS-cTnI, NP-proBNP, CRP, CTGF and to determine prognostic signs of developing cardiovascular disorders. Materials and methods: the study involved 162 teenagers aged 10 to 18, comprising 104 patients and 58 healthy controls. Results. Chronic gastroduodenitis predominated ( $p < 0.05$ ), erosive-ulcerative lesions more often associated with GERD,

hyperacidity. H. Pylori positivity was found in half of the cases. Cardiovascular symptoms occurred in 28.9 % of patients. Echo-CG: increased frequency of minor cardiac developmental anomalies, larger aortic and left atrial diameters ( $p < 0.05$ ). Holter monitoring detected rhythm abnormalities in 72.5% of patients ( $p < 0.05$ ), including sinus tachycardia in females. Non-benign arrhythmias were found in 14.45% of patients. Arrhythmia risk was higher in patients  $> 15$  years old with cardiac complaints and mean HR  $< 70$  bpm ( $p < 0.05$ ), irrespective of comorbidities. Initial sympathicotonia was observed in destructive GIT lesions and in prolonged disease or GERD. The HIF-2 $\alpha$  level was higher in patients, males, with erosive esophageal lesions ( $p < 0.05$ ) and correlated with LVEDV and myocardial thickness. HS-cTnI remained within reference ranges but was higher in patients ( $p < 0.01$ ). NT-proBNP, within normal limits, was higher in destructive mucosal changes, cardiac complaints, and HM ECG changes ( $p < 0.05$ ). AAR and FIB-4 were higher in males, late-adolescence and in erosive-ulcerative mucosal changes ( $p < 0.05$ ), whereas CTGF and CRP did not differ significantly between patient subgroups. Activation of HIF-2 $\alpha$  correlated with increased HS-cTnI in disease duration greater than 3 years ( $r = 0.59$ ), positive family history ( $r = 0.33$ ), GERD ( $r = 0.66$ ); and with elevated NT-proBNP under the same conditions ( $r = 0.87$ ;  $r = 0.72$ ;  $r = 0.95$ ), as well as in destructive lesions, hyperacidity ( $r = 0.90$ ), and arrhythmias ( $r = 0.84$ ). Multivariate models identified key predictors for HIF-2 $\alpha$  activation: duration, destructive mucosal changes, elevated CRP and LDL ( $R^2 = 0.94$ ); CTGF elevation: female sex, chronic gastroduodenitis, non-destructive lesions ( $R^2 = 0.35$ ); HS-cTnI: female sex, disease duration, anemia, elevated cholesterol, amylase, FIB-4 ( $R^2 = 0.886$ ); NT-proBNP: disease duration, GERD, hyperacidity, LDL, CRP, bilirubin ( $R^2 = 0.991$ ). According to ROC analysis, threshold values of HIF-2 $\alpha$  at 0.20 and 0.08 ng/mL predicted elevated NT-proBNP in the overall cohort (AUC =  $0.714 \pm 0.09$ ; 95% CI 0.538–0.890) and in patients with destructive mucosal lesions (AUC =  $0.85 \pm 0.18$ ; 95% CI 0.50–1.00). An NT-proBNP level  $\geq 43.2$  pg/mL predicted arrhythmia risk (ROC =  $0.779 \pm 0.027$ ; 95% CI 0.726–0.833), and an AAR  $> 1.83$  predicted elevated HS-cTnI (AUC =  $0.77 \pm 0.056$ ; 95% CI 0.66–0.88). The scientific novelty: this work expands current understanding of the prevalence and pathogenic mechanisms of cardiac involvement in adolescents with upper gastrointestinal tract pathology. For the first time, the role of HIF-2 $\alpha$  in the development of heart disorders in inflammatory and destructive diseases of the upper gastrointestinal tract has been studied. Autonomic dysregulation accompanies but does not initiate myocardial involvement. For the first time, data on the content of cardiac-specific markers and connective tissue growth factors have been obtained; prognostic factors have been established that most determine the development of cardiac syndrome in patients with chronic gastroduodenal pathology. Practical Significance: The results obtained improve the early diagnosis and prevention of cardiovascular comorbidities in adolescents with chronic upper gastrointestinal tract diseases. The threshold values of the AAR fibrosis index, at which the risk of myocardial involvement increases, and the NT-proBNP level for the risk of arrhythmias in patients with gastrointestinal diseases were determined. The results are implemented in the treatment and diagnostic process and in the training of applicants for higher medical education. Keywords: adolescents; chronic gastroduodenitis; gastroesophageal reflux disease; arrhythmias; autonomic dysfunction; Holter monitoring; NT-proBNP; HS-cTnI; HIF-2 $\alpha$ ; cardiac-specific markers.

### **Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:** Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

**Підсумки дослідження:** Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

### **Публікації:**

- Shevchenko N.S., Krutenko N.V., Zimnytska T.V., Voloshyn K.V. The role of hypoxia-inducible factors in the development of chronic pathology. Ukrainian Biochemical Journal. 2021/ Vol. 93, Issue 4. P. 18-25. (Scopus, Q4) DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj93.04.018> URL: <http://ukrbiochemjournal.org/wp->

content/uploads/2021/09/Shevchenko\_4\_21.pdf ISSN: 2409-4943.

- Shlieienkova H.O., Shevchenko N.S., Tsiura O.M., Krutenko N.V., Voloshyn K. V., Kovalivska S.O. Analysis of the structure of comorbidity in children with gastrointestinal tract pathologies. Modern Gastroenterology. 2023. Vol. 6. P. 21-26. (Scopus, Q4) DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2023-6-21> URL: <http://sgastro.com.ua/article/view/294159> ISSN: 1727-5725.
- Shevchenko N.S., Krutenko N.V., Sukhova L.L., Tsiura O.M., Shlieienkova H.O., Voloshyn K.V. HIF-2 $\alpha$  level in adolescents with chronic inflammatory pathology of the upper gastrointestinal tract. Ukrainian Biochemical Journal. 2024. Vol. 96, Issue 6. P. 66-73. (Scopus, Q4) DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj96.06.066> URL: [http://ukrbiochemjournal.org/wp-content/uploads/2024/12/Shevchenko\\_96\\_6.pdf](http://ukrbiochemjournal.org/wp-content/uploads/2024/12/Shevchenko_96_6.pdf) ISSN: 2409-4943.
- Крутенко Н.В., Шевченко Н.С., Зімницька Т.В., Волошин К.В., Тараненко О.Б., Павлова О.С., Кварацхелія Т.М. Аналіз результатів холтерівського моніторингу у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2024. Т. 32. № 3 (50). С. 290-305. Фахове DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-02> URL: <https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk/article/view/68/66>.
- Волошин К.В., Ковалівська С.О., Крутенко Н.В., Цюра О.М., Шлеєнкова Г.О. Аналіз структури патології органів шлунково-кишкового тракту у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021. Вип. 8. С. 22-29. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-8-02> URL: <https://periodicals.karazin.ua/apmm/article/view/18208>.

**Наукова (науково-технічна) продукція:** методи, теорії, гіпотези

**Соціально-економічна спрямованість:** поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

**Охоронні документи на ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впроваджено

**Зв'язок з науковими темами:** 0119U102002

## **VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Шевченко Наталя Станіславівна
2. Natalia Shevchenko

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.01.10

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-4407-6050

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

**Код за ЄДРПОУ:** 02071205

**Місцезнаходження:** майдан Свободи, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

## VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

### Офіційні опоненти

#### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гончарь Маргарита Олександрівна
2. Margaryta Gonchar

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.01.10

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-9167-2034

#### Додаткова інформація:

**Повне найменування юридичної особи:** Харківський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 01896866

**Місцезнаходження:** Проспект Науки, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

#### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гріднев Олексій Євгенович
2. Oleksiy Gridnyev

**Кваліфікація:** д.н, старший науковий співробітник, 14.01.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-4716-3520

#### Додаткова інформація:

**Повне найменування юридичної особи:** Державна установа "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України"

**Код за ЄДРПОУ:** 04528465

**Місцезнаходження:** пр. Любові Малої, Харків, Харківський р-н., 61039, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія медичних наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

### Рецензенти

#### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кот Юрій Григорович
2. Yurii Kot

**Кваліфікація:** к. б. н., доц., 03.00.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-2591-4098

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

**Код за ЄДРПОУ:** 02071205

**Місцезнаходження:** майдан Свободи, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Яковлева Лариса Миколаївна

2. Larisa Yakovleva

**Кваліфікація:** д.н, професор, 14.01.11

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-2565-7255

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

**Код за ЄДРПОУ:** 02071205

**Місцезнаходження:** майдан Свободи, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

**VIII. Заключні відомості**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Тихонова Тетяна Михайлівна

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

Тихонова Тетяна Михайлівна

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

Шевченко Андрій Олександрович

**Реєстратор**

Юрченко Тетяна Анатоліївна

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна