Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0521U101828

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 29-09-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Вацеба Тамара Сергіївна

2. Watseba Tamara Sergiyvna

Кваліфікація: к. мед. н., 14.01.14

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 14.01.14

Назва наукової спеціальності: Ендокринологія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 24-09-2021

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Івано-Франківська обл., 76018, 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): Д 26.558.01

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 02012013

Місцезнаходження: вул. Вишгородська, будинок 69, м. Київ, 04114, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Івано-Франківська обл., 76018, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Івано-Франківська обл., 76018, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.29.37

Тема дисертації:

1. Епідеміологія онкологічних захворювань в пацієнтів з цукровим діабетом та вплив цукрознижуючих препаратів на маркери онкогенезу.

2. Epidemiology of oncological diseases in patients with diabetes mellitus and the effect of antidiabetic medication on oncogenic markers.

Реферат/анотація:

1. Об’єкт дослідження: онкологічні захворювання у хворих на цукровий діабет (ЦД). Мета: покращити ефективність діагностики та профілактики злоякісних новоутворень у хворих на ЦД на основі дослідження провідних чинників ризику, механізмів розвитку та особливостей перебігу онкологічних захворювань у хворих на ЦД для з’ясування основних клініко-діагностичних критеріїв формування онкологічної патології в даної категорії пацієнтів. Методи дослідження та апаратура: епідеміологічні, загальноклінічні, антропометричні, математичні, біохімічні, імуноферментні, спектрометричні, статистичні – параметричні та непараметричні. Імуноферментний аналізатор STAT FAX 303 plus (США), імуноферментний аналізатор Bio-tek Instruments 450 (США), автоматичний аналізатор глікозильованого гемоглобіну Д-10 (США), автоматичний аналізатор глюкози крові (АГКМ-01)(Україна). Теоретичні і практичні результати: у роботі наведені результати ретроспективно-аналітичного епідеміологічного дослідження онкологічних захворювань у пацієнтів з ЦД за період 2012-2016 років. Доведено підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень (ЗН) молочної залози (МЗ), тіла матки та підшлункової залози (ПШЗ) у жінок з ЦД 2 типу, а в чоловіків з ЦД 2 типу - раку ПШЗ. У жінок з ЦД 2 типу доведено вплив ожиріння на ризик розвитку ЗН МЗ, в чоловіків - раку передміхурової залози та колоректального раку (КРР). Встановлено вплив інсулінотерапії на ризик розвитку ЗН у пацієнтів із ЦД 2 типу. Встановлено вплив чинників ЦД 2 типу на виживання пацієнтів із ЗН. З’ясовано, що окрім стадії раку на тривалість життя осіб з ЦД 2 типу впливають: рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), тривалість діабету та цукрознижувальна терапія (за окремих локалізацій раку певних стадій). Визначені основні клініко-діагностичні критерії формування онкологічної патології у хворих із ЦД 2 типу, на основі яких розроблено математичні моделі розрахунку індивідуального прогнозованого ризику найбільш поширених ЗН. Розроблено діагностично-терапевтичні алгоритми для пацієнтів з ЦД 2 типу із прогнозованим ризиком раку середнього і високого ступеню, а також розроблені індивідуальні підходи до обстеження та лікування пацієнтів із ЦД 2 типу із врахуванням інсулінорезистентності та ожиріння з метою профілактики онкологічних захворювань. Доведено роль гіперглікемії, ожиріння, гіперінсулінемії та надміру інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) в якості ймовірних епігенетичних чинників онкогенезу за ЦД 2 типу, ефекти яких реалізуються через сигнальний шлях PI3K/Akt/mTOR. Підтверджено онкопротекторні властивості метформіну завдяки здатності препарату пригнічувати активність сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR. Новизна: в результатах дисертаційного дослідження представлені дані епідеміологічного дослідження онкологічних захворювань у пацієнтів з ЦД, вперше проведеного в Україні. Підтверджено наукові дані про вплив ЦД 2 типу на формування онкологічної патології. Доповнено наукові дані про вплив ожиріння та інсулінотерапії на розвиток ЗН у хворих на ЦД 2 типу. Встановлено вплив ЦД 2 типу на виживання пацієнтів із ЗН: доведено довше виживання пацієнтів із ЗН тіла матки I стадії та раком ПШЗ III стадії на терапії препаратами, які не збільшують рівень інсуліну в крові, доведено зворотну залежність виживання хворих із КРР II стадії від тривалості ЦД, позитивний вплив HbA1c < 8,0 % на виживання пацієнтів із ЗН тіла матки II стадії та зворотний вплив HbA1c < 8,0 % на виживання хворих із ЗН ПШЗ III стадії. В хворих на ЦД 2 типу встановлено гіперактивацію сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR,на основі підвищення біохімічних маркерів його активації: phospho-Akt (Ser473), phospho-p70S6K (Thr389) і phospho-PRAS40 (pT246). Доведено відсутність активації шляху PI3K/Akt/mTORC1 у пацієнтів із ЗН, діагностованими на тлі ЦД 2 типу. Доведено та науково-обґрунтовано гіпотезу реципрокного фосфорилювання Akt шляхом взаємодії PDK-1-залежного фосфорилювання Akt (Thr308) і mTORC2-опосередкованого фосфорилювання Akt (Ser473) у хворих на ЦД 2 типу. Встановлено прямий вплив гіперглікемії на активацію mTORC1 за ЦД 2 типу. Вперше створено математичні моделі для розрахунку прогнозованого ризику ЗН найпоширеніших локалізацій: МЗ, тіла матки, КРР та раку ПШЗ у хворих на ЦД 2 типу. Вперше створена математична модель для оцінки активації процесів онкогенезу, які реалізуються через шлях PI3K/Akt/mTOR. Вдосконалено спосіб діагностики T3cDM за ЦД 2 типу та розширено наукові дані про показання до скринінгу раку ПШЗ. Підтверджено наукові дані про онкопротекторні властивості бігуанідів на основі доведеного пригнічення фосфорилювання PRAS40 і p70S6K у хворих на ЦД 2 типу, які отримують монотерапію метформіном. Ступінь впровадження: отримані результати дослідження впроваджено в практику системи охорони здоров’я України. Галузі використання: ендокринологія.

2. Object of research: oncological diseases in patients with diabetes mellitus (DM). Objective: to improve the effectiveness of diagnosis and prevention of malignant neoplasms in patients with DM based on the study of leading risk factors, mechanisms of development and characteristics of the course of oncological diseases in patients with DM to determine the main clinical and diagnostic criteria of formation of oncological pathology in this category of patients. Research methods and equipment: epidemiological, general clinical, anthropometric, mathematical, biochemical, enzyme - linked immunosorbent, spectrometric, statistical - parametric and nonparametric. Enzyme-linked immunosorbent assay STAT FAX 303 plus (USA), enzyme-linked immunosorbent assay Bio-tek Instruments 450 (USA), automatic glycosylated haemoglobin D-10 analyser (USA), automatic blood glucose analyser (AGKM-01) (Ukraine).Theoretical and practical results: the paper presents the results of a retrospective-analytical epidemiological study of cancer in patients with DM for the period 2012-2016. An increased risk of developing malignant neoplasms (MN) of the mammary glands, uterine body, and pancreas in women with type 2 diabetes (T2D) as well as pancreatic cancer in men with T2D has been proven. The effect of obesity on the risk of developing of breast cancer in women, prostate and colorectal cancer in men has been demonstrated. The effect of insulin therapy on the risk of developing MN in patients with T2D has been found. The influence of T2D on the survival of patients with MN has been proven. It was found that, in addition to the stage of cancer, the life expectancy of people with T2D is influenced by: the level of glycosylated haemoglobin (HbA1c), the duration of DM and antidiabetic therapy (for certain localizations of cancer of certain stages).The main clinical and diagnostic criteria of the formation of oncological pathology in patients with DM are determined, based on which mathematical models for calculating the individual predicted risk of the most common for T2D MN have been developed. Diagnostic and therapeutic algorithms for patients with T2D with a predicted moderate and high risk of cancer, as well as individual approaches to the examination and treatment of patients with T2D, considering insulin resistance and obesity for the purpose of prevention of cancer were elaborated. The influence of hyperglycaemia, obesity, hyperinsulinemia, and excessive content of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) as probable epigenetic factors of oncogenesis in T2D, the effects of which are realized through the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway, has been demonstrated. The oncoprotective properties of metformin due to the ability to inhibit the activity of the PI3K/Akt/mTOR pathway have been confirmed. Novelty: the results of the dissertation research present the data of the epidemiological study of oncological diseases in patients with DM, conducted for the first time in Ukraine. Scientific data on the influence of T2D on the formation of oncological pathology have been confirmed. Scientific data on the influence of obesity and insulin therapy on the development of MN in patients with T2D have been supplemented. The effect of antidiabetic therapy, level of HbA1c, duration of DM on the survival of patients with MN have been determined. In patients with T2D, hyperactivation of the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway, based on an increase in biochemical markers of its activation: phospho-Akt (Ser473), phospho-p70S6K (Thr389) and phospho-PRAS40 (pT246) has been revealed. The lack of activation of the PI3K/Akt/mTORC1 in patients with MN that were diagnosed on the background of T2D has been proven. The hypothesis of reciprocal phosphorylation of Akt by interaction of PDK-1-dependent phosphorylation of Akt (Thr308) and mTORC2-mediated phosphorylation of Akt (Ser473) in patients with T2D has been proven and scientifically substantiated. The direct effect of hyperglycaemia on the activation of mTORC1 in T2D has been found. For the first time, mathematical models were created to calculate the predicted risk of MN of the most common localizations (breast, uterine, colorectal, and pancreatic cancer) in patients with T2D. For the first time, a mathematical model to assess the activation of processes of oncogenesis that are realized through the PI3K/Akt/mTOR pathway was created. The method of diagnosing T3cDM by DM has been improved; scientific data on indications for pancreatic cancer screening have been expanded. Scientific data on the oncoprotective properties of biguanides based on the proven inhibition of phosphorylation of PRAS40 and p70S6K in patients with T2D receiving metformin monotherapy have been confirmed. Degree of implementation: the results of the study are implemented in the practice of the health care system of Ukraine. Areas of use: endocrinology.

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. Соколова Любов Костянтинівна
2. Sokolova Lyubov Kostyantynivna

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.14

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. Соколова Любов Костянтинівна
2. Sokolova Lyubov Kostyantynivna

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.14

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. Думанський Юрій Васильович
2. Dumanskyi Yurii Vasylovych

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.07

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. Власенко Марина Володимирівна
2. Vlasenko Maryna Volodymyrivna

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.14

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. Урбанович Аліна Мечиславівна
2. Urbanovich Alina Mechyslavivna

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.14

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. Децик Орина Зенонівна
2. Decyk Oryna Zenonivna

Кваліфікація: д. мед. н., 14.02.03

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. Костіцька Ірина Олександрівна
2. Kostitska Iryna Oleksandrivna

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.14

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. Голотюк Володимир Володимирович

2. Holotyuk Volodymyr Volodymyrovych

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.07

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 Тронько Микола Дмитрович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Тронько Микола Дмитрович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

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