

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

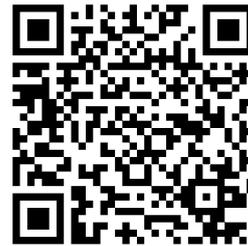
Державний обліковий номер: 0824U001121

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 06-03-2024

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Геращенко Андрій Сергійович

2. Andrii S. Herashchenko

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-4090-7320

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: 04-03-2024

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

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

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

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

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** 4353

**Повне найменування юридичної особи:** Івано-Франківський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010758

**Місцезнаходження:** вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

### **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, Івано-Франківськ, 76018, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 76, 76.29.30.15, 76.29.37

**Тема дисертації:**

1. Синдром хронічної серцевої недостатності в хворих на цукровий діабет 2 типу: особливості формування та диференційована терапія.
2. Chronic heart failure syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: features of formation and differentiated therapy.

**Реферат:**

1. Показано, що провідними чинниками формування фенотипу СНзбФВ в хворих на ЦД2 є: вищий індекс маси тіла (OR=1,14); рівень систолічного (OR=1,047) та діастолічного артеріального тиску (OR=1,066); підвищення вмісту загального холестерину (OR=1,355), холестерину ліпопротеїдів низької густини (OR=1,520) та тригліцеридів (OR=1,543); зростання рівнів у крові сечовини (OR=1,340) та креатиніну (OR=1,089); зменшення вмісту холестерину ліпопротеїдів високої густини (OR=0,003) та показника розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (OR=0,974). Доведено, що перебіг СНзбФВ в хворих на ЦД2 характеризується інтенсифікацією проявів запального процесу, що проявляється зростанням у крові кількості лейкоцитів (на 20,0%), тромбоцитів (на 10,2%), рівнів високочутливого С-реактивного протеїну (на 32,7%). Уперше за такого поєднання недуг відмічена системна дизрегуляція імунної відповіді: збільшення кількості нейтрофілів (на 24,5%) на тлі зменшення числа лімфоцитів (на 17,8%) та моноцитів (на 13,8%); підвищенням інтегральних

запальних індексів: співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (на 35,3%), співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів (на 22,1%), системного індексу імунного запалення (на 42,0%), системного індексу відповіді на запалення (на 25,0%) та сукупного індексу системного запалення (на 31,7%). Уперше на біологічній моделі СН та ЦД доведено, що поєднане застосування емпагліфлозину та сакубітрилу/валсартану має стримуючий вплив на процеси патологічного ремоделювання міокарда, що проявлялося зменшенням глибини паренхіматозної дистрофії та зниженням виразності фіброзу серцевого м'язу, а також ступеня гіпертрофії кардіоміоцитів (на 33,0%) та їхніх ядер (на 35,5%). Доповнені дані досліджень, що призначення емпагліфлозину в складі фармакологічного менеджменту хворих на ЦД2 та СНзбФВ призводить до виразного зростання розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (на 31,5%), забезпечує додаткові переваги у зменшенні розмірів серця та покращення його систолічної й діастолічної функції. Відмічено, що поєднання емпагліфлозину та сакубітрилу/валсартану при лікуванні пацієнтів із СНзбФВ та ЦД2 обумовлює більш виразне зменшення проявів задишки, інтенсивності запального процесу (зниження співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (на 38,3%), співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів (на 22,0%), системного індексу імунного запалення (на 43,2%), рівнів С-реактивного протеїну (на 37,9%)), ступеня фіброзу міокарда (зниження рівнів N-кінцевого фрагменту мозкового натрій-уретичного пептиду (на 24,3%), розчинної молекули ST2 (на 40,3%) та галектину-3 (на 35,3%)) та поліпшення якості життя. На основі отриманих результатів доповнено та розширено наукову концепцію клініко-патогенетичного перебігу STEMI із супутнім цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією, багатогранність проявів якого залежить від комплексу параметрів, де, поряд із показниками електрокардіографії та тропоніну У роботі вперше виділено основні чинники впливу на важкість гострої серцевої недостатності глікозильованого гемоглобіну ( $r=+0,222$ ;  $p=0,011$ ) та асоціації рівня ліпопротеїнів низької густини із поширеністю багатосудинного ураження ( $r=+0,207$ ;  $p=0,018$ ), а також доповнено наукові дані щодо особливостей перебігу STEMI у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією. Отримано нові дані щодо ролі цукрового діабету 2 типу у впливі на запалення низького ступеня у пацієнтів зі STEMI та артеріальною гіпертензією, що базуються на обчисленні індексів SII, NLR AISI. Уперше встановлені відмінності у рівні sST2 (OR=3,594 [95% CI: 2,203–5,864]) та маркера фіброзування міокарда фібрoneктину, що служать вагомими предикторами ризику великих несприятливих серцево-судинних подій у майбутньому. Розроблено та впроваджено у практику схему лікування, що включає використання поряд із базовою терапією кверцетину і адвокарду, що сприяло ефективнішому зменшенню запалення низького ступеня та рівня ліпопротеїнів низької густини, покращувало систолічну функцію, що в свою чергу призводило до кращого терапевтичного ефекту у реваскуляризованих пацієнтів зі STEMI, цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією. Доповнено спосіб комплексної фармакологічної терапії пацієнтів із СНзбФВ та ЦД2 шляхом поєданого використання емпагліфлозину в дозі 10 мг на добу та сакубітрилу/валсартану в дозі по 50 мг двічі на добу (із наступним титруванням) для оптимізації прогноз-модифікуючого лікування з урахуванням впливу на різні ланки патогенезу захворювань. Ключові слова: серцева недостатність, цукровий діабет 2 типу, ремоделювання міокарду, запалення, маркери запалення, високочутливий С-реактивний протеїн, sST2, NT-proBNP, галектин-3, інгібітори натрій-залежного ко-транспортеру глюкози 2 типу, інгібітори рецепторів ангіотензину та неприлізину, якість життя, міокард. Галузь-Медицина.

2. It has been shown that the leading factors in the formation of the phenotype of HFpEF in patients with T2DM are higher body mass index (OR=1.14); systolic (OR=1.047) and diastolic blood pressure (OR=1.066); increased levels of total cholesterol (OR=1.355), low-density lipoprotein cholesterol (OR=1.520) and triglycerides (OR=1.543); increased blood levels of urea (OR=1.340) and creatinine (OR=1.089); decreased high-density lipoprotein cholesterol (OR=0.003) and estimated glomerular filtration rate (OR=0.974). It was proved that the course of HFpEF in patients with T2DM is characterized by intensification of inflammatory manifestations, which is manifested by an increase in the number of leukocytes (by 20.0%), platelets (by 10.2%), and levels of highly sensitive C-reactive protein (by 32.7%). For the first time with this combination of diseases, a systemic dysregulation of the immune response was noted: an increase in the number of neutrophils (by 24.5%) against a decrease in the number of lymphocytes (by 17.8%) and monocytes (by 13.8%); an increase in integral inflammatory indices: neutrophil to

lymphocyte ratio (by 35.3%), platelet to lymphocyte ratio (by 22.1%), systemic immune inflammation index (by 42.0%), systemic inflammation response index (by 25.0%) and total systemic inflammation index (by 31.7%). It was noted that structural remodeling and functional changes of the myocardium are important in the formation of the HFpEF syndrome in T2DM: left ventricular end-diastolic dimension (OR=1.404), left ventricular end-diastolic volume (OR=1.199), interventricular septal thickness (OR=1.895), left ventricular myocardial mass index (OR=1.057), relative left ventricular wall thickness (OR=2.080), left atrial volume index (OR=1.174) and E/A ratio (OR=0.031). It has been shown that these patients have increased processes of pathological remodeling of the heart muscle, as evidenced by an increase in the levels of the N-terminal fragment of brain sodium-urethric peptide (2.1-fold), soluble ST2 molecule (2.1-fold) and galectin-3 (1.62-fold). For the first time, in a biological model of HF and DM, it was proved that the combined use of empagliflozin and sacubitril/valsartan has a restraining effect on the processes of pathological myocardial remodeling, which was manifested by a decrease in the depth of parenchymal dystrophy and a decrease in the severity of cardiac fibrosis, as well as the degree of hypertrophy of cardiomyocytes (by 33.0%) and their nuclei (by 35.5%). It has been noted that the combination of empagliflozin and sacubitril/valsartan in the treatment of patients with HFpEF and T2DM causes a more pronounced reduction in dyspnea, intensity of the inflammatory process (decrease in the ratio of neutrophils to lymphocytes (by 38.3%), platelet to lymphocyte ratio (by 22, 0%), systemic immune inflammation index (43.2%), C-reactive protein levels (37.9%), degree of myocardial fibrosis (reduction of the N-terminal fragment of brain sodium-urethric peptide (24.3%), soluble ST2 molecule (40.3%) and galectin-3 (35.3%)) and improvement of quality of life. For the first time in a biological model of HF and DM, it was proved that the combined use of empagliflozin and sacubitril/valsartan has a restraining effect on the processes of pathological myocardial remodeling, which was manifested by a decrease in the depth of parenchymal dystrophy and a decrease in the severity of cardiac fibrosis, as well as the degree of hypertrophy of cardiomyocytes (by 33.0%) and their nuclei (by 35.5%). The study data were supplemented by the fact that the administration of empagliflozin as part of the pharmacological management of patients with T2DM and HFpEF leads to a significant increase in the estimated glomerular filtration rate (by 31.5%), provides additional benefits in reducing the size of the heart and improving its systolic and diastolic function. Periodic monitoring of patients with T2DM is recommended, especially in the cohort of patients with overweight or obesity, concomitant hypertension, dyslipidemia, and reduced estimated glomerular filtration rate, for the purpose of early detection of patients at risk of HFpEF. The method of complex pharmacological therapy of patients with HFpEF and T2DM was supplemented by the combined use of empagliflozin at a dose of 10 mg per day and sacubitril/valsartan at a dose of 50 mg twice daily (with subsequent titration) to optimize prognosis-modifying treatment, taking into account the impact on various links in the pathogenesis of diseases. Key words: heart failure, type 2 diabetes mellitus, myocardial remodeling, inflammation, inflammatory markers, high-sensitivity C-reactive protein, sST2, NT-proBNP, galectin-3, sodium-dependent glucose co-transporter type 2 inhibitors, angiotensin and neprilysin receptor inhibitors, quality of life, myocardium. Branch-Medicsne.

**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:** Новий напрямок у науці і техніці

**Публікації:**

- Herashchenko AS, Fedorov SV, Bielinskyi MV, Serebyuk NM, Kozlova IV. Predicting heart failure in patients with diabetes mellitus: galectin-3, sst2, and carotid thickness. World of Medicine and Biology. 2023 Apr 12;19(84):045-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2023-2-84-45-49>

- Герашенко АС, Федоров СВ, Белінський МВ, Середюк НМ, Генік БМ. Вплив емпагліфлозину на діастолічну функцію лівого шлуночка в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і супутньою серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(5):363-9. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.5.2023.1300>
- Herashchenko AS, Fedorov SV. The cardioprotective effects of empagliflozin in patients with heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes mellitus. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка. Пульс. 2023;5(19 (67)):70-80. DOI: [https://doi.org/10.21802/2304-7437-2023-19\(67\)-55-62](https://doi.org/10.21802/2304-7437-2023-19(67)-55-62)

### **Наукова (науково-технічна) продукція:**

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

### **Охоронні документи на ОПІВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впроваджено

**Зв'язок з науковими темами:** 0121U108893

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

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

1. Федоров Сергій Валерійович
2. Serhii V. Fedorov

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-2202-4279

### **Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Івано-Франківський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010758

**Місцезнаходження:** вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

## **VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

### **Офіційні опоненти**

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

1. Швед Микола Іванович
2. Mykola I. Shved

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-5331-5602

### **Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

**Код за ЄДРПОУ:** 02010830

**Місцезнаходження:** Майдан Волі, буд. 1, Тернопіль, Тернопільський р-н., 46001, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

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

1. Журавльова Лариса Володимирівна

2. Larysa V. Guravlyova

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-0051-3530

### **Додаткова інформація:**

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

**Код за ЄДРПОУ:** 01896866

**Місцезнаходження:** Проспект Науки, буд. 4, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

### **Рецензенти**

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

1. Заяць Любомир Мирославович

2. Liubomyr M. Zaiats

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.03.09

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-3265-1273

### **Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Івано-Франківський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010758

**Місцезнаходження:** вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Дідушко Оксана Миколаївна
2. Oksana M. Didushko

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.01.14**Ідентифікатор ORCID ID:** ORCID 0000-0002-714**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:** Івано-Франківський національний медичний університет**Код за ЄДРПОУ:** 02010758**Місцезнаходження:** вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна**Форма власності:** Державна**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України**Ідентифікатор ROR:****VIII. Заключні відомості****Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Костіцька Ірина Олександрівна

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

Костіцька Ірина Олександрівна

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

Кулинич Галія Богданівна

**Реєстратор**

УкрІНТЕІ

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

Юрченко Тетяна Анатоліївна