Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U001028

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 22-02-2024

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Воронюк Ксенія Олександрівна
2. Voroniuk Kseniia Oleksandrivna

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

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: 222 Медицина

Дата захисту: 13-03-2024

Спеціальність за освітою: 222 Медицина

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 76.600.074

Повне найменування юридичної особи: Буковинський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010971

Місцезнаходження: площа Театральна, буд. 2, Чернівці, 58002, 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: Буковинський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010971

Місцезнаходження: площа Театральна, буд. 2, Чернівці, 58002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.75.77

Тема дисертації:

1. Діагностика та прогнозування структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку

2. Diagnosis and prediction of structural and functional changes of the left ventricle myocardium in patients with primary arterial hypertension depending on predictors of their development

Реферат:

1. Вперше встановили, що мутаційний Т-алель гена AGT (rs4762, 521C>T) у хворих на ЕАГ зустрічається у 15,97% випадків, що є частіше, ніж у практично здорових на 9,72% (п22=5,13; p=0,023), тоді як відносна частота поліморфних варіантів гена GNB3 (rs5443, 825C>T) між групами вірогідно не відрізняється. За даними бінарної логістичної регресії ризик успадкування ЕАГ зростає у носіїв мінорного Т-алеля гена AGT (rs4762) май-же у 3 рази (p=0,039) за домінантною та адитивною моделями із відсутністю такої залежності для 825C>T поліморфізму гена GNB3. Комбінація мутаційних алелей двох генів у генотипі (Т-алельAGT/Т-алельGNB3) підвищує ймовірність ЕАГ майже у 5 разів (OR=4,60; p=0,037), особливо у жінок (OR=5,0; p=0,02), дещо менше – за поєднання мінорного Т-алеля гена AGT та основного С-алеля гена GNB3 (Т-алельAGT/С-алельGNB3) (OR=4,23; p=0,009), що засвідчує домінуючу роль Т-алеля гена AGT в предикції появи ЕАГ. Вперше патогенетично доведено, що гени AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) реалізують свій вплив на розвиток і

прогресування певного виду геометричної моделі ГЛШ у хворих на ЕАГ і впливають на ризик їх появи у популяції: Т-алель гена AGT (rs4762) та СС-генотип гена GNB3 (rs5443) підвищують ймовірність розвитку ЕГ ЛШ у понад 4,5 рази (p=0,019) та 5 ра-зів (p=0,017); натомість, ризик КГ ЛШ збільшується у осіб із СС-генотипом гена AGT (rs4762) та мутаційним Т-алелем гена GNB3 майже у 5 (p=0,01) та 4 рази (p=0,022) відповідно. Поліморфні варіанти генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) не є предикторами тяжчого перебігу ЕАГ. Однак, тяжчий перебіг ЕАГ за ступенями елевації АТ (САТ/ДАТ ≥160/≥100 мм рт.ст.) характеризується більшою частотою ЕГ ЛШ на 15% (p=0,045) та збільшує ризик її появи у популяції утричі (OR 95%CI:1,0-9,07; p=0,043). Вперше деталізовано роль генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) у реалізації їх впливу на мінеральний обмін і гормонально-метаболічні зміни: у носіїв Т-алеля гена AGT (rs4762) встановили нижчий рівень сумарних метаболітів вітаміну 25(OH)D крові (на рівні "дефіцит") – на 14,97% (P=0,002), на тлі компенсаторного зростання концентрації ПТГ – на 29,18% (P=0,025). Гіповітаміноз D у хворих на ЕАГ супроводжуються структурною перебудовою стінок міокарда ЛШ: у пацієнтів за зниженого рівня 25(OH)D крові (<30 нг/мл) виявили більший розмір лівого передсердя (ЛП), ММЛШ – на 6,39-13,32% (p≤0,047), а також ІММЛШ у жінок – на 10,95% (p=0,048), на тлі нижчої фракції викиду ЛШ (ФВ) – на 4,55% (p=0,036). Гіпокальціємія (за вмістом іонізованого Ca2+ <1,12 ммоль/л) підвищує ризик ЕГ ЛШ у хворих на ЕАГ у понад 6 разів (OR=6,12; p=0,012). Отримані зміни не мають залежності від алельного стану гена GNB3 (rs5443). Вперше обґрунтовано та розроблено нові способи діагностики і прогнозування ГЛШ у хворих на ЕАГ залежно від метаболічних, гормональних та генетичних предиспозицій, який відрізняється тим, що додатково визначається концентрація сумарних метаболітів вітаміну 25(OH)D, іонізованого Ca2+, ПТГ, ліпідний спектр, рівень глюкози та алельний стан генів AGT (rs4762) і GNB3 (rs5443). У прогнозуванні виду гіпертрофічної моделі міокарда ЛШ, з метою ранньої профілактики та попередження ускладнень, до груп високого ризи-ку слід відносити: за формування КГ ЛШ – носіїв мутаційного Т-алеля гена GNB3 (rs5443) та СС-генотипу гена AGT (rs4762), осіб із дисліпідемією (за збільшенням рівня ТГ і ХС ЛПНЩ), зі зниженим рівнем 25(OH)D крові (<30 нг/мл), ожирінням (ІМТ ≥30,0 кг/м2) незалежно від статі; за розвитку ЕГ ЛШ – носіїв Т-алеля гена AGT (rs4762) та СС-генотипу гена GNB3 (rs5443), осіб із тяжчим перебігом ЕАГ за ступенями елевації АТ (САТ/ДАТ ≥160/≥100 мм рт.ст.), із гіперглікемією, зниженим рівнем 25(OH)D крові (<30 нг/мл), гіпокальціємією (за вмістом іонізованого Ca2+ <1,12 ммоль/л), зростанням ПТГ (>65,0 пг/мл), жінок із ожирінням (ІМТ ≥30,0 кг/м2) та збільшеним ОТ (>88 см).

2. For the first time, the mutation T-allele of AGT (rs4762, 521C>T) gene was found to occur in patients with EAH in 15,97% of cases. It is 9,72% (x2=5,13; p=0,023) higher than in practically healthy individuals. At the same time, a relative frequency of polymorphic variants of GNB3 (rs5443, 825C>T) gene between the groups does not differ reliably. According to binary logistic regression, the inheritance risk of EAH increases in the carriers of the minor T-allele of AGT (rs4762) gene almost 3 times (p=0,039) according to the dominant and additive models with the absence of such dependence for 825C>T polymorphism of GNB3 gene. The combination of the mutation alleles of the genes in the genotype (T-alleleAGT/T-alleleGNB3) increases probability of EAH almost 5 times (OR=4,60; p=0,037), especially in women (OR=5,0; p=0,02). It occurs less frequently with the combination of the minor T-allele of AGT gene and the major C-allele of GNB3 gene (T-alleleAGT/C-alleleGNB3) (OR=4,23; p=0,009), which is indicative of a dominating role of T-allele of AGT gene in prediction of EAH. For the first time, AGT (rs4762) and GNB3 (rs5443) genes were pathogenically confirmed to realize their effect on the development and advance of a certain type of LVH geometric model in patients with EAH. They affect the risk of their occurrence in the population of T-allele of AGT (rs4762) gene and CC-genotype of GNB3 (rs5443) gene, increase the probability of development of eccentric LVH almost 4,5 times (p=0,019) and 5 times (p=0,017). At the same time, the risk of concentric LVH in individuals with CC-genotype of AGT gene (rs4762) and mutation T-allele of GNB3 gene increases almost 5 (p=0,01) and 4 times (p=0,022) respectively. Polymorphic variants of AGT (rs4762) and GNB3 (rs5443) genes are not predictors of more severe EAH. However, more severe EAH according to the stages of BP elevation (BPs/BPd ≥160/≥100 Mercury) is characterized by more frequent occurrence of eccentric LVH on 15% (p=0,045) and increases the risk of its occurrence in the population 3 times (OR 95%CI:1,0-9,07; p=0,043). For the first time, the role of AGT (rs4762) and GNB3 (rs5443) genes is detailed in the realization of their effect on the

mineral metabolism and hormonal-metabolic changes. The carriers of T-allele of AGT (rs4762) gene presented lower level of the total metabolites of 25(OH)D vitamin in the blood (on deficiency level) – on 14,97% (P=0,002), with underlying compensatory increase of parathyroid hormone concentration – on 29,18% (P=0,025). D hypovitaminosis in patients with EAH is accompanied by structural rebuilding of the left ventricular walls. Patients with lowered level of 25(OH)D in the blood (<30 ng/ml) have larger left atrium, left ventricle mass (LVM) – on 6,39-13,32% (p≤0,047), and in women left ventricular mass index (LVMI) – on 10,95% (p=0,048), against the ground of lower left ventricular ejection fraction (EF) – on 4,55% (p=0,036). Hypocalcemia (according to the content of ionized Ca2+ <1,12 mmol/L) increases the risk of eccentric LVH in patients with EAH over 6 times (OR=6,12; p=0,012). The data obtained do not depend on the allele content of GNB3 (rs5443) gene. For the first time, new methods of diagnostics and prognosis of LVH in patients with EAH are substantiated and developed depending on metabolic, hormonal and genetic predispositions. These methods differ from the existing ones that additionally the concentration of the total metabolites of 25(OH)D, ionized Ca2+, PTH, lipid spectrum, glucose level and allele content of AGT (rs4762) and GNB3 (rs5443) genes are determined. With the purpose of early prevention of complications, the high risk groups concerning prognosis of the type of LV hypertrophic model include concentric and eccentric LV formation. The concentric LV group includes the carriers of the mutation T-allele of GNB3 (rs5443) gene and CC-genotype of AGT (rs4762) gene, individuals with dyslipidemia (with an increased level of triglycerides and LDL-C), lowered level of 25(OH)D in the blood (<30 ng/ml), obesity (BMI ≥30,0 kg/m2) irrespective of gender. The eccentric LV group includes the carriers of T-allele of AGT (rs4762) gene and CC-genotype of GNB3 (rs5443) gene, individuals with more severe EAH according to the degrees of BP elevation (BPs/BPd ≥160/≥100 Mercury), those with hyperglycemia, lowered 25(OH)D in the blood (<30 ng/ml), hypocalcemia (according to ionized Ca2+ <1,12 mmol/L), increased PTH (>65,0 pg/ml), females with obesity (BMI ≥30,0 kg/m2) and larger waist circumference (>88 cm).

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:

- Voroniuk K, Sydorchuk L, Dzhuryak V, Sydorchuk A, Hinhuliak O, Sydorchuk R, et al. Angiotensinogen (AGT RS4762) and guanine nucleotide-binding protein BETA-3 (GNB3 RS5443) genes predict left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. 2023;30(2):200–6.
- Воронюк КО. Залежність змін гіпертрофічних геометричних моделей лівого шлуночка від клінічних, антропометричних та метаболічно-гормональних параметрів і показників мінерального обміну. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2023;11(1):32-40.
- Воронюк КО. Сидорчук ЛП. Роль поліморфізму генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) у розвитку есенційної гіпертензії. Буковинський медичний вісник. 2022;26(3):20-24.
- Voroniuk KO, Sydorchuk LP. Association of the allelic state of the GNB3 (RS5443) and AGT (RS4762) genes with anthropometric, metabolic- hormonal parameters and indicators of mineral metabolism in patients with essential arterial hypertension. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(4):65-70.
- Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Кореляція ехокардіографічних показників та клінічно-лабораторних параметрів з урахуванням гена AGT (rs4762) у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та екпериментальна патологія. 2022;22(1):3-8.

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Сидорчук Лариса Петрівна

2. Larysa P. Sydorchuk

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Буковинський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010971

Місцезнаходження: площа Театральна, буд. 2, Чернівці, 58002, 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. Бабінець Лілія Степанівна

2. Liliya S. Babinec

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.38

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-0560-1943

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. Михайловська Наталія Сергіївна

2. Nataliya S. Mykhajlovs'ka

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6781-9406

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: пр-т Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ілащук Тетяна Олександрівна

2. Tetiana O. Ilashchuk

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-0094-8315

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Буковинський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010971

Місцезнаходження: площа Театральна, буд. 2, Чернівці, 58002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Павлюкович Наталія Дмитрівна

2. Nataliia Pavliukovych

Кваліфікація: к. мед. н., доцент, 14.01.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-1814-9722

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Буковинський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010971

Місцезнаходження: площа Театральна, буд. 2, Чернівці, 58002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Хухліна Оксана Святолавівна
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Хухліна Оксана Святолавівна
Відповідальний за підготовку облікових документів	Доманчук Тетяна Іллівна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна