Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U001514

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 11-04-2024

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Репчук Юлія Василівна
2. Yuliia V. Repchuk

Кваліфікація: д.філософ

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-5156-8814

Вид дисертації: доктор філософії

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: 222 Медицина

Дата захисту: 09-11-2022

Спеціальність за освітою: 222 Медицина

Місце роботи здобувача: 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:

Сектор науки: Університетський

III. Відомості про дисертацію

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 76.600.046

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:

Сектор науки: Університетський

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:

Сектор науки: Університетський

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76, 76.75.77

Тема дисертації:

1. Покращання діагностики і прогнозування тяжкості перебігу артеріальної гіпертензії з урахуванням модифікованих та немодифікованих предикторів

2. Improving the diagnosis and prediction of the severity of hypertension depends on modified and unmodified predictors

Реферат:

1. Незважаючи на те, що основні механізми розвитку есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) є доволі ґрунтовно вивчені, мультифакторну етіологію доведено, а спадкову схильність підтверджено, питання механізмів опосердкованих змін, що базуються на молекулярно-генетичних предиспозиціях під впливом модифікованих та немодифікованих чинників ризику, все ще потребують подальших досліджень. Тому дисертація присвячена покращенню ефективності прогнозування тяжчого перебігу ЕАГ і ранньої діагностики метаболічних порушень з метою вторинної профілактики та корекції лікування. Вперше встановлено, що міссенс мутація гена AGT (704T>C / rs699) у гомозиготному стані серед мешканців Північної Буковини

хворих на ЕАГ зустрічається у 56% осіб, що становить частіше на 12,5%, ніж ТТ-генотип (п2=4,50; p=0,034), на відміну від групи контролю, де вказана різниця не є статистично значимою. Наявність поліморфних варіантів генів AGT (rs699) та VDR (rs2228570) не є предикторами появи гіпертонічної хвороби (ГХ) у обстеженій популяції. Однак, тяжчий перебіг ЕАГ вірогідно частіше зустрічається у носіїв Т-алеля, особливо ТТ-генотипу гена AGT (rs699) - на 48,95% і 23,14%, відповідно (p=0,006). Генотипи гена VDR (FokI / rs2228570) не асоціюють із тяжчим перебігом ЕАГ за рівнями АТ. Також отримані уточнені дані щодо асоціацій модифікованих та немодифікованих чинників ризику та поліморфізму вищевказаних генів у обстеженій популяції. Наявність у геномі хворого на ЕАГ Т-алеля гена AGT (rs699) (ТТ- і, особливо, ТС генотипи) та А-алеля гена VDR (rs2228570) (АА- і, особливо, АG- генотипи) підвищує ризик ОЖ майже в 6 і 11,5 разів [OR=5,92; p<0,001] та майже у 4 і 8 разів [OR=3,95; p=0,05 і OR=7,71; p=0,001], відповідно, за вірогідно нижчої ймовірності у даних осіб мати нормальну масу тіла (p<0,001). Перебіг ЕАГ у носіїв Т-алеля (особливо ТС-генотипу) гена AGT (rs699) та А-алеля гена VDR (rs2228570) характеризується частішим обтяженням спадковості за серцево-судинною патологією на 28,63% (п2=7,0; p=0,008), 35% (п2=5,10; p=0,024) і 26,7% (п2=5,21; p=0,022) відповідно. Подальшого розвитку набула теорія змін метаболічних показників за ЕАГ з урахуванням поліморфних варіантів досліджуваних генів: наявність у хворого на ЕАГ в генотипі Т-алеля гена AGT (rs699) підвищує ризик гіпертригліцеролемії майже утричі [OR=2,91; p=0,045], ймовірність високого ІА - у понад 3,5 рази [OR=3,57; p=0,02] і підвищеного співвідношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС) у жінок - майже утричі [OR=2,83; p=0,05]. За присутності у генотипі А-алеля гена VDR (rs2228570) підвищується ризик загальної гіперхолестеролемії та зростання ІА майже у 2,5 рази [OR=2,46; p=0,044 і OR=2,44; p=0,043] за найнижчих шансів на вище означені порушення у носіїв GG-генотипу (p<0,05). У носіїв АА-генотипу гена VDR також зростає ймовірність підвищеного ХС ЛПНЩ у понад 2 рази [OR=2,37; p=0,04]. Ризик гіповітамінозу 25(OH) D підвищується у хворих на ЕАГ із Т-алелем гена AGT (rs699) у генотипі майже у 7 разів [OR=6,80; p=0,038], за протективної ролі СС-генотипу. А ризик гіпокальціємії зростає у понад 6 разів у хворих на ГХ із GG-генотипом гена VDR (rs2228570) [OR=6,25; p=0,046], за найнижчих шансів у носіїв А-алеля. Вперше уточнено, що ОЖ 2-3 ступенів (ІМТ ≥35 кг/м2) асоціює з більшою відносною кількістю пацієнтів, що мають низький рівень вітаміну Д крові (<30 нг/мл) - на 38,71-55,56% (p=0,0015). Окрім того, за ОЖ у хворих на ЕАГ майже в 4,5 рази зростає ризик фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE >5,0 уо [OR=4,47; p<0,001]. Ризик ОЖ підвищується у хворих на ЕАГ при зниженні концентрації вітаміну Д майже утричі [OR=3,01; p=0,009], а також за наявності у геномі хворого на ЕАГ Т-алеля гена AGT (rs699) та А-алеля гена VDR (rs2228570) - у 11,5 [OR=5,92; p<0,001] та у 8 разів [OR=7,71; p=0,001], відповідно. Встановлено зв'язок генів VDR (rs2228570) та AGT (rs699) із антропометричними і метаболічно-гормональними параметрами: матриця кореляцій засвідчила зворотний зв'язок вітаміну 25(OH) D крові із ІМТ, ОТ і ОС (у носіїв С-алеля гена AGT (rs699) та GG-генотипу гена VDR (rs2228570) r=-0,37-/-0,59/ (p≤0,05-0,006)). У пацієнтів із ЕАГ іонізований Ca2+ крові погранично негативно корелює із рівнем глюкози у осіб із GG-генотипом гена VDR r=-0,43 (p=0,052) та ІМТ і САТ у хворих із Т-алелем гена AGT r=-0,39-/-0,71/ (p≤0,02-0,01), позитивно із ПТГ у носіїв СС-генотипу гена AGT r=0,70 (p=0,001). ПТГ у хворих на ЕАГ позитивно корелює із антропометричними показниками ОТ/ОС, чи ОТ, ОС (у носіїв Т-алеля гена AGT r=0,31-0,63 (p≤0,05-0,024) і, GG-генотипу гена VDR r=0,50-0,56 (p≤0,025-0,01).

2. The question of mechanisms of mediated changes based on molecular genetic predispositions modified and unmodified risk factors still need further research. For the first time, it was found that the missense mutation of the AGT gene (704T>C / rs699) in the homozygous state among residents of Northern Bukovina with EAH occurs in 56% of people, which is 12.5% more often than the TT-genotype (п2=4,50; p=0.034), in contrast to the control group, where the specified difference is not statistically significant. The presence of polymorphic variants of the AGT (rs699) and VDR (rs2228570) genes are not predictors of the appearance of hypertension in the examined population. However, a more severe course of EAH is probably more common in the T-allele carriers, especially the TT-genotype of the AGT gene (rs699) - by 48.95% and 23.14%, respectively (p=0.006). Genotypes of the VDR gene (FokI/rs2228570) are not associated with a severity of EAH according to blood pressure levels. Refined data on associations of modified and unmodified risk factors and polymorphism of the above genes in the examined

population were also obtained. The presence of the T-allele of the AGT gene (rs699) (TT- and especially TC-genotypes) and the A-allele of the VDR gene (rs2228570) (AA- and especially AG-genotypes) in the genome of a patient with EAH increases the risk of obesity in almost 6 and 11.5 times [OR=5.92; p<0.001] and almost 4 and 8 times [OR=3.95; p=0.05 and OR=7.71; p=0.001], respectively, with a probably lower probability of these individuals having a normal body weight (p<0.001). The course of EAH in carriers of the T-allele (especially TC-genotype) of the AGT gene (rs699) and the A-allele of the VDR gene (rs2228570) is characterized by a more frequent burden of heredity for cardiovascular pathology by 28.63% (□2=7.0; p=0.008), 35% (□2=5.10; p=0.024) and 26.7% (□2=5.21; p=0.022), respectively. The theory of changes in metabolic parameters during EAH, taking into account polymorphic variants of the studied genes, gained further development:the presence of the T-allele of the AGT gene (rs699) in a patient with EAH increases the risk of hypertriglyceridemia by almost three times [OR=2.91; p=0.045], the probability of high atherogenicity index is more than 3.5 times higher [OR=3.57; p=0.02] and an increased waist-hip ratio in women - almost tripled [OR=2.83; p=0.05]. The presence in the genotype of the A-allele of the VDR gene (rs2228570) increases the risk of general hypercholesterolemia and the growth of atherogenicity index by almost 2.5 times [OR=2.46; p=0.044 and OR=2.44; p=0.043] for the lowest chances of the above-mentioned disorders in carriers of the GG genotype (p<0.05). The AA-genotype carriers of the VDR gene also have a more than 2-fold increase in the probability of elevated low density lipoprotein cholesterol [OR=2.37; p=0.04]. The risk of hypovitaminosis 25(OH) D increases in EAH patients with the T-allele of the AGT gene (rs699) in the genotype almost 7 times [OR=6.80; p=0.038], due to the protective role of the CC-genotype. And the risk of hypocalcemia increases more than 6 times in hypertensive patients with the GG-genotype of the VDR gene (rs2228570) [OR=6.25; p=0.046], with the lowest chances for carriers of the A-allele. For the first time, it was clarified that 2-3 degrees of obesity (BMI ≥35 kg/m2) is associated with a higher relative number of patients with a low blood vitamin D level (<30 ng/ml) - by 38.71-55.56% (p=0.0015). In addition, the risk of fatal cardiovascular events on the SCORE scale >5.0 increases by almost 4.5 times in patients with EAH [OR=4.47; p<0.001]. The risk of stroke increases in patients with EAH with a decrease in the concentration of vitamin D almost three times [OR=3.01; p=0.009], as well as in the presence of the T-allele of the AGT gene (rs699) and the A-allele of the VDR gene (rs2228570) in the genome of a patient with EAH - in 11.5 [OR=5.92; p<0.001] and 8 times [OR=7.71; p=0.001], respectively. The relationship between VDR (rs2228570) and AGT (rs699) genes was established with anthropometric and metabolic-hormonal parameters: the correlation matrix proved the inverse relationship of blood vitamin 25(OH) D with BMI, OT and OS (in C carriers -allele of the AGT gene (rs699) and GG-genotype of the VDR gene (rs2228570) r=-0.37-/-0.59/ (p≤0.05-0.006)). In patients with EAH, ionized Ca2+ is marginally negatively correlated with glucose level in individuals with the GG-genotype of the VDR gene r=-0.43 (p=0.052) and BMI and SBP in patients with the T-allele of the AGT gene r=-0.39 -/-0.71/ (p≤0.02-0.01), positive with PTH in carriers of the CC genotype of the AGT gene r=0.70 (p=0.001). PTH in patients with EAH positively correlates with anthropometric indicators of OT/OS, or OT, OS (in carriers of the T-allele of the AGT gene r=0.31-0.63 (p≤0.05-0.024) and, GG- genotype of the VDR gene r=0.50-0.56 (p≤0.025-0.01).

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: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- Репчук ЮВ, Сидорчук ЛП. Фенотипові прояви артеріальної гіпертензії з урахуванням поліморфізму гена рецептора вітаміну Д. Буковинський медичний вісник. 2021;25(1):89-94.

- Repchuk Y, Sydorchuk L, Fedoniuk L, Nebesna Z, Vasiuk V, Sydorchuk A, et al. Association of lipids' metabolism with vitamin D receptor (rs10735810, rs222857) and angiotensinogen (rs699) genes polymorphism in essential hypertensive patients. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021;9(A):1052–6.
- Repchuk Y, Sydorchuk LP, Sydorchuk AR, Fedonyuk LY, Kamyshnyi O, Korovenkova O, et al. Linkage of blood pressure, obesity and diabetes mellitus with angiotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. Bratislava Medical Journal. 2021;122(10):715–20.
- Репчук ЮВ, Сидорчук ЛП. Кореляції індексу маси тіла з окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму гена AGT (RS699). Східноукраїнський медичний журнал. 2022;10(1):71-9.
- Репчук ЮВ. Предиктори формування клінічних фенотипів у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію мешканців Північної Буковини. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):44-9.

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 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

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0001-9279-9531

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:

Сектор науки: Університетський

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Хіміон Людмила Вікторівна

2. Liudmyla V. Khimion

Кваліфікація: д. мед. н., професор

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0001-7699-8725

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Код за ЄДРПОУ: 01896702

Місцезнаходження: вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, 04112, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Галузевий

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Корж Олексій Миколайович

2. Oleksii Korzh

Кваліфікація: д.мед.н., професор

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0001-6838-4360

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Харківська медична академія післядипломної освіти

Код за ЄДРПОУ: 01896872

Місцезнаходження: вул. Амосова, буд. 58, Харків, Харківський р-н., 61176, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Галузевий

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ілащук Тетяна Олександрівна

2. Tetiana Ilashchuk

Кваліфікація: д.мед.н., професор

Ідентифікатор ORCHID 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:

Сектор науки: Університетський

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Павлюкович Наталія Дмитрівна
2. Nataliia Pavliukovych

Кваліфікація: к. мед. н., доцент

Ідентифікатор ORCHID 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:

Сектор науки: Університетський

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Хухліна Оксана Святославівна
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Хухліна Оксана Святославівна
Відповідальний за підготовку облікових документів	Доманчук Тетяна Іллівна
Реєстратор	УкрІНТЕІ

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

Юрченко Тетяна Анатоліївна