Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U100388

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 19-06-2023

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Михайловський Ярослав Максимович
2. Mykhailovskyi Yaroslav Maksymovych

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCHID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 16-06-2023

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: пр-т Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Запорізький р-н., Запорізька обл., 69035, Україна

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 17.600.057

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: пр-т Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Запорізький р-н., Запорізька обл., 69035, Україна

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: пр-т Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Запорізький р-н., Запорізька обл., 69035, Україна

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.29.30

Тема дисертації:

1. Прогнозування безпечності та індивідуалізація антикоагулянтної терапії при фібриляції передсердь з урахуванням особливостей гемостазу та чутливості хворих до варфарину
2. Prediction of safety and individualization of anticoagulant therapy in atrial fibrillation taking into account peculiarities of hemostasis and sensitivity of patients to warfarin

Реферат:

1. Дисертація присвячена прогнозуванню безпечності та оптимізації антикоагулянтної терапії при фібриляції передсердь (ФП) шляхом дослідження клінічних особливостей, показників плазмового, тромбоцитарного гемостазу та персоніфікованого підбору дози варфарину (ВФ) з урахуванням поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1. Вперше за результатами одномоментного поперечного дослідження встановлено, що у Запорізькому регіоні найбільш розповсюдженими є поліморфізми генів CYP4F2 і VKORC1, тоді як поширеність поліморфізмів CYP2C9*2 і CYP2C9*3 значно менша; уточнено, що такий розподіл генотипів є

співставним із європейською та загальноукраїнською популяціями. Розширено наукові дані щодо частоти поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у хворих з ФП. Уточнено різницю в добовій дозі ВФ залежно від генотипів. Виявлено, що при емпіричному методі підбору у хворих з ФП наявність алеля А гена VKORC1 вірогідно збільшує ймовірність 5063922531960238 7 дози ВФ менше 5 мг у 7,00 разів (p<0,05). Разом з тим мутантний алель Т гена CYP4F2 збільшує ймовірність дози ВФ більше, ніж медіана, у 6,26 рази (p<0,05). При цьому внеску алельних поліморфізмів гена CYP2C9 у дозування ВФ не встановлено. Доповнено наукові дані щодо взаємозв'язку клінічних та генетичних чинників зі стабільністю антикоагуляції та розвитком геморагічних ускладнень у хворих з ФП при підборі дози ВФ емпіричним методом. Вперше встановлено, що достовірний вплив на розвиток кумулятивної кінцевої точки, що включала епізоди надмірної гіпокоагуляції та кровотечі, при емпіричному підборі дози ВФ чинить поліморфізм гена VKORC1. Підтверджено валідність фармакогенетичного підбору дози ВФ у пацієнтів з ФП, про що свідчить співставність медіан та прямий кореляційний зв'язок між розрахованою та терапевтичною дозою ВФ. При цьому точність алгоритму Gage та співавт. знижується для пацієнтів, що потребують високої щоденної дози ВФ. Доведено, що у хворих основної групи терапевтична доза ВФ достовірно менше відрізняється від ініціальної дози. Вперше оцінено стан тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих з ФП залежно від способу підбору дози ВФ та встановлено, що в групі фармакогенетичного методу підбору достовірно нижчі ступінь, час, швидкість за 30 с АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів та спостерігається зменшення частки хворих з підвищеним рівнем D-димера порівняно з групою традиційного підбору дози. Вперше виявлено, що у хворих з ФП та фармакогенетичним методом підбору дози ВФ достовірно зменшується частота та ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки у порівнянні з емпіричним підбором дози ВФ. Уточнено переваги фармакогенетичного методу підбору дози ВФ щодо зменшення кількості та ризику виникнення епізодів надмірної гіпокоагуляції. Вперше доведено нівелювання впливу ендо- та екзогенних чинників при індивідуалізованому підборі дози ВФ, про що свідчить відсутність взаємозв’язку TTR, епізодів надмірної гіпокоагуляції та геморагічних ускладнень з клінічними та генетичними факторами у хворих з ФП на тлі антикоагулянтної терапії ВФ при фармакогенетичному підборі на відміну від групи хворих з емпіричним підбором дози. Вперше виявлено, що факторами ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки, яка включає епізоди надмірної гіпокоагуляції та геморагічні ускладнення, у хворих з ФП при фармакогенетичному методі підбору дози ВФ протягом року спостереження є жіноча стать та ожиріння за відсутності впливу мутації гена VKORC1. Рекомендовано у хворих з ФП при підборі дози ВФ емпіричним методом для прогнозування незадовільного контролю МНВ (TTR < 70%) проводити оцінювання за шкалою SAMe-TT2R2, тоді як при підборі дози ВФ фармакогенетичним методом застосування шкали SAMe-TT2R2 з цією метою вважати недоцільним. Запропоновано для використання у клінічній практиці з метою прогнозування епізодів надмірної гіпокоагуляції (МНВ > 4) при підборі дози ВФ емпіричним методом враховувати супутній прийом аміодарону, який підвищує ризик у 1,83 рази, та визначати поліморфізм гена VKORC1, який підвищує ризик у 2,14 рази. Запропоновано у хворих з ФП при підборі дози ВФ емпіричним методом для прогнозування ризику розвитку геморагічних ускладнень визначати поліморфізм гена VKORC1, при наявності мутантого алеля якого ризик збільшуєтся у 2,14 рази. Обґрунтовано доцільність та впроваджено в клінічну практику спосіб фармакогенетичного підбору дози ВФ у хворих з ФП в умовах динамічного довготривалого спостереження в антикоагулянтному кабінеті з визначенням показників тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу з метою зменшення епізодів надмірної гіпокоагуляції та ризику розвитку кровототеч.

2. The dissertation is dedicated to the prediction of safety and optimization of anticoagulant therapy in atrial fibrillation (AF) by studying clinical features, indicators of plasma and platelet hemostasis and personalized warfarin (WF) dosing taking into account polymorphisms of the CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes. For the first time, based on the results of a one-time cross-sectional study, it was established that in Zaporizhzhia region polymorphisms of the CYP4F2 and VKORC1 genes are the most common, while the prevalence of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 polymorphisms is much lower; it was specified that this distribution of genotypes is comparable to European and all-Ukrainian populations. Scientific data regarding frequency of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 gene polymorphisms in patients with AF have been expanded. The difference in the daily dose of WF depending on the

genotypes has been clarified. It was found that with the empirical selection method in patients with AF, the presence of the A allele of the VKORC1 gene is likely to increase the probability of WF dose of less than 5 mg by 7.00 times, while the mutant T allele of the CYP4F2 gene increases the probability of WF dose greater than the median by 6.26 times. At the same time, the contribution of allelic polymorphisms of the CYP2C9 gene to the dosage of WF has not been established. Scientific data regarding the relationship of clinical and genetic factors with the stability of anticoagulation and the development of hemorrhagic complications in patients with AF and empirical WF dosing method have been added. For the first time, it was established that the polymorphism of the VKORC1 gene exerts a reliable influence on the development of the cumulative end point, which included episodes of excessive hypocoagulation and bleeding, in patients with AF and empirical WF dosing method. For the first time, the state of platelet and coagulation hemostasis in patients with AF was assessed depending on the method of WF dosing, and it was established that in the group of the pharmacogenetic dosing, the degree, time, and speed of ADP-induced platelet aggregation were significantly lower in 30 seconds and a decrease in the proportion of patients with an increased level of D-dimer was observed compared to the group of traditional dose adjustment. For the first time, it was found that in patients with AF, the frequency and risk of development of the cumulative endpoint significantly decreased with the pharmacogenetic method of WF dosing compared to the empirical WF dosing. The advantages of the pharmacogenetic method of WF dosing in terms of reduction of the number and risk of episodes of excessive hypocoagulation have been clarified. For the first time, the leveling of the influence of endo- and exogenous factors during the individualized WF dosing has been proven, as evidenced by the absence of a relationship between TTR, episodes of excessive hypocoagulation, and hemorrhagic complications with clinical and genetic factors in patients with AF on the background of anticoagulant therapy with WF with pharmacogenetic dosing, in contrast to groups of patients with empirical dosing. For the first time, it was found that the risk factors for the development of the cumulative end point, which includes episodes of excessive hypocoagulation and hemorrhagic complications in patients with AF using the pharmacogenetic method of WF dosing during a year of observation, are female gender and obesity in the absence of the influence of the VKORC1 gene mutation. It is recommended that patients with AF should be assessed using the SAMe-TT2R2 scale when selecting the dose of WF using empirical method for prediction of the unsatisfactory INR control (TTR < 70%), however the SAMe-TT2R2 scale for this purpose should be considered impractical in case of pharmacogenetic WF dosing method. It is proposed in clinical practice to take into account the concomitant use of amiodarone, which increases the risk by 1.83 times and to determine the polymorphism of the VKORC1 gene, which increases the risk by 2.14 times, for the purpose of predicting episodes of excessive hypocoagulation (INR > 4) when selecting the dose of WF using an empirical method. It is proposed to determine the polymorphism of the VKORC1 gene in patients with AF when selecting the dose of WF using the empirical method to predict the risk of developing hemorrhagic complications, which increases by 2.14 times in the presence of a mutant allele. The expediency of the pharmacogenetic WF dosing method in patients with AF under conditions of dynamic long-term observation in the anticoagulation monitoring office with the determination of indicators of platelet and coagulation hemostasis in order to reduce episodes of excessive hypocoagulation and the risk of bleeding was substantiated and introduced into clinical practice.

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. Колесник Михайло Юрійович
2. Kolesnyk Mykhaylo Yu.

Кваліфікація: 14.01.11

Ідентифікатор ORCHID 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. Сидорчук Лариса Петрівна
2. Sydorchuk Larysa Petrivna

Кваліфікація: 14.01.11

Ідентифікатор ORCHID 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. Ханюков Олексій Олександрович

2. Khaniukov Oleksii Oleksandrovych

Кваліфікація: 14.01.11

Ідентифікатор ORCHID 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. Фуштей Іван Михайлович

2. Fushtei Ivan Mykhailovych

Кваліфікація: 14.01.11

Ідентифікатор ORCHID 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. Шершньова Оксана Володимирівна

2. Shershnova Oksana Volodymyrivna

Кваліфікація: 14.01.02

Ідентифікатор ORCHID 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	Бідзіля Петро Петрович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Бідзіля Петро Петрович
Відповідальний за підготовку облікових документів	
Реєстратор	
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Т.А.