Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U001513

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. Сем'янів Маріанна Миколаївна
2. Marianna Semianiv

Кваліфікація: д.філософ, 14.01.38

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0003-4169-7142

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: 222 Медицина

Дата захисту: 08-11-2022

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:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 76.600.045

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, 76.75.77

Тема дисертації:

1. Прогнозування та діагностика артеріальної гіпертензії з урахуванням метаболічних та молекулярних чинників її несприятливого перебігу

2. Prediction and diagnosis of arterial hypertension concidering metabolic and molecular factors of its unfavorable course

Реферат:

1. Дисертація присвячена покращенню діагностики та прогнозування есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) з урахуванням особливостей клінічного перебігу, метаболічно-гормональних розладів, поліморфізму генів ангіотензину II рецептора 1-го типу (AGTR1, 1166A>C, rs5186), ядерного рецептора вітаміну D (VDR, FokI, A/G, rs2228570) та інших супутніх чинників ризику. Вперше розроблено та патогенетично обґрунтовано нові способи прогнозування і діагностики тяжчого перебігу ЕАГ та метаболічних порушень. Доповнено наукові дані про роль окремих предикторів розвитку ЕАГ: зниження вмісту вітаміну D у крові (<30 нг/мл) підвищує ризик ЕАГ майже утричі (OR=2,90; p=0,048), гіперглікемія – майже у 15 разів (OR=14,93; p<0,001), ожиріння, особливо високих градацій (2-3-й ступені), – у понад 6 разів (OR=5,03-8,25; p<0,001), обтяжена спадковість за ССЗ – майже удвічі (OR=4,33; p<0,001). Зростання рівня ПТГ крові (>65,0 пг/мл) та зниження вмісту іонізованого Ca2+ (≤1,12 ммоль/л) не справляє вагомого впливу на появу ЕАГ у обстеженій популяції (p>0,05).

Наявність ЦД2 типу підвищує ризик ЕАГ у понад 3 рази (OR=4,23; p=0,009); у курців даний ризик зростає у 2,5 рази (OR=2,89; p=0,052), а при збільшенні ОТ – майже в 4 рази (OR=3,82; p=0,006), синергічно як і співвідношення ОТ/ОС, але тільки у жінок (OR=35,0; p<0,001). Поліморфний сайт гена VDR (rs2228570) не асоціює односпрямовано із показниками САТ, ДАТ, ІМТ, ОТ і ОТ/ОС. Однак, дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив зв'язок гена VDR (rs2228570) зі зростанням ІА (F=3,80; p=0,05). У гомозиготних носіїв мінорного А-алеля гена VDR встановили погранично вищі концентрації загального холестеролу (ЗХС), атерогенного холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та ІА, ніж у GG-носіїв – на 9,29%, 11,11% і 12,80% (PAA≤0,05) відповідно. У хворих на ЕАГ носіїв С-алеля гена AGTR1 (rs5186) гіпертензія перебігає тяжче, ніж у носіїв АА-генотипу за вищими рівнями САТ і ДАТ на 5,0-5,95% (P<0,05), більшою концентрацією креатиніну крові на 11,30% (P=0,032) і погранично вищим рівнем ПТГ – на 16,04% (p=0,051). Вперше уточнено, що дисліпідемія, яка підвищує ймовірність ЕАГ, має залежність від алельного стану генів AGTR (rs5186) та VDR (rs2228570): ризик зростає у носіїв С-алеля гена AGTR за гіперхолестеролемії (ЗХС >5,0 ммоль/л) – у 1,5 рази (OR=2,50; p=0,048), за підвищення ХС ЛПНЩ та ІА – у 1,58 і 2,12 разу (OR=10,80; p=0,019 та OR=3,86; p=0,026), відповідно; а також у носіїв АА-генотипу, чи А-алеля гена VDR при гіпертригліцеролемії (ТГ >1,7 ммоль/л), збільшенні ХС ЛПНЩ та ІА – у 1,26-1,89 разу (OR=2,70-3,60; p<0,05) і зниженні ХС ЛПВЩ – майже удвічі (OR=2,88; p=0,046). Для встановлення зв'язку генів VDR та AGTR1 із антропометрично-гемодинамічними і метаболічно-гормональними параметрами у хворих на ЕАГ виконали кореляційний і дисперсійний ANOVA аналізи та непараметричний тест Краскела-Уолліса. Встановили зв'язок гена AGTR1 (rs5186) із рівнем АТ (□2=18,86; p=0,016) та концентрацією ПТГ крові (□2=9,79; p=0,044). Ген VDR (rs2228570) вірогідно асоціює із ІА (F=3,80; p=0,05). Дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив зв'язок вітаміну D в крові із масою тіла і зростом (F=6,48; p=0,013 і F=4,33; p=0,04), ОТ, рівнем глюкози і ХС ЛПВЩ (□2=10,66-15,93; p≤0,001 і F=6,53; p=0,012). ПТГ асоціює зі співвідношенням ОТ/ОС (□2=6,86; p=0,032). Рівень АТ залежить від віку, маси тіла і зросту (F=4,32-7,46; p<0,05), показників ОТ і ОТ/ОС (F=7,61; p=0,043 і □2=6,75; p=0,004), рівня глюкози (□2=9,41; p=0,003), а також вмісту вітаміну D і ПТГ (□2=6,08; p=0,043 і □2=19,34; p=0,013), відповідно. Вперше розроблено та патогенетично обґрунтовано нові способи прогнозування і діагностики тяжчого перебігу ЕАГ та метаболічно-гормональних розладів шляхом аналізу клінічно-антропометричних параметрів, визначення ліпідно-вуглеводневого обміну, додатково визначають поліморфізм генів AGTR1 (rs5186) і VDR (rs2228570), вимірюють рівні вітаміну D і ПТГ у крові. При цьому, у хворих на ЕАГ за зниження сироваткового рівня вітаміну D (<30 нг/мл) та наявності С-алеля гена AGTR1 (rs5186) ризик тяжчого перебігу ЕАГ зростає майже утричі (OR=2,90; p=0,048). У прогнозуванні появи тяжчого перебігу ЕАГ із розвитком дисліпідемії (гіперхолестеролемії, підвищенні ХС ЛПНЩ та ІА і зниженні ХС ЛПВЩ) до груп високого ризику слід відносити носіїв С-алеля гена AGTR та А-алеля гена VDR (OR=2,50-10,80; p<0,05).

2. The dissertation is devoted to the improvement of diagnostics and prognosis of essential arterial hypertension (EAH) considering the peculiarities of the clinical course, metabolic and hormonal disorders, angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism (AGTR1, 1166A>C, rs5186), nuclear vitamin D receptor (VDR, FokI, A/G, rs2228570) and other associated risk factors. New methods for predicting and diagnosing severe EAH and metabolic disorders were first developed and pathogenetically substantiated. We have updated scientific data on the role of EAH predictors: a decrease in vitamin D in the blood (<30 ng/ml) increases the risk of EAH almost three times (OR=2.90; p=0.048), hyperglycemia – almost by 15 times (OR=14.93; p<0.001), obesity, especially 2nd and 3d degrees – more than 6 times (OR=5.03-8.25; p<0.001), burdened heredity for CVD – almost twice (OR=4.33; p<0.001). An increase in PTH (> 65.0 pg/ml) and a decrease in ionized Ca2+ (≤1.12 mmol/l) did not significantly affect the occurrence of EAH in the examined population (p>0.05). The presence of type 2 diabetes increases the risk of EAH more than 3 times (OR=4.23; p=0.009); this risk increases 2.5 times in smokers (OR=2.89; p=0.052), almost 4 times – with increasing WC (OR=3.82; p=0.006), as well as the ratio of WC/HC, but only in women (OR=35.0; p<0.001). The polymorphic site of the VDR gene (rs2228570) does not associate with SBP, DBP, BMI, WC and WS/HC. However, one-way ANOVA analysis confirmed the association of the VDR gene (rs2228570) with the increase in AI (F=3.80; p=0.05). Homozygous carriers of the minor A-allele of the VDR gene were found to have extremely high concentrations of total cholesterol (TC), atherogenic low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and AI than GG-

arriers – by 9.29%, 11.11% and 12.80% (PAA≤0.05), respectively. In C-allele hypertensive carriers of the AGTR1 gene (rs5186) hypertension is more severe than in carriers of the AA-genotype at high SBP and DBP by 5.0-5.95% (p<0.05), higher blood creatinine by 11.30% (P=0.032) and higher PTH – by 16.04% (p=0.051). For the first time, it has been clarified that dyslipidemia, which increases the likelihood of EAH, depends on the allelic state of the AGTR1 genes (rs5186) and VDR (rs2228570): the risk increases in C-allele carriers of the AGTR1 gene in hypercholesterolemia (TC>5.0 mmol/l) – 1.5 times (OR=2.50; p=0.048), with an increase in LDL-C and AI – 1.58 and 2.12 times (OR=10.80; p=0.019 and OR=3.86; p=0.026), respectively; as well as in AA-genotype carriers or A-allele carriers of the VDR gene in hypertriglycerolemia (TC>1.7 mmol/l), increase in LDL-C and IA – 1.26-1.89 times (OR=2.70-3,60; p<0.05) and the reduction of HDL-C – almost twice (OR=2.88; p=0.046). To establish the association of VDR and genes with anthropometric-hemodynamic and metabolic-hormonal parameters in patients with EAH, correlation and variance ANOVA analyzes and non-parametric Kraskel-Wallis test were performed. The AGTR1 gene (rs5186) was linked to blood pressure (□2=18.86; p=0.016) and PTH concentration (□2=9.79; p=0.044). The VDR gene (rs2228570) significantly associates with AI (F=3.80; p=0.05). ANOVA analysis confirmed the association of vitamin D blood concentration with body weight and height (F=6.48; p=0.013 and F=4.33; p=0.04), BP, glucose and HDL-C (□2=10.66-15.93; p≤0.001 and F=6.53; p=0.012). PTH is associated with the WC/HC ratio (□2= 6.86; p = 0.032). The level of blood pressure depends on age, body weight and height (F = 4.32-7.46; p <0.05), WC and WC/HC (F=7.61; p=0.043 and □2=6,75; p=0.004), glucose level (□2=9.41; p=0.003), as well as vitamin D and PTH blood concentration (□2=6.08; p=0.043 and □2=19.34; p=0.013), respectively. For the first time new methods of prediction and diagnosis of severe EAH and metabolic-hormonal disorders by analysis of clinical and anthropometric parameters, determination of lipid-hydrocarbon metabolism, additionally determine the polymorphism of the AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570) genes, measure the levels of vitamin D and PTH in the blood. At the same time, in patients with EAH with a decrease in serum vitamin D (<30 ng/ml) and the presence of the C-allele of the AGTR1 gene (rs5186) the risk of severe EAH increases almost threefold (OR=2.90; p=0.048). In predicting the occurrence of severe EAH with the development of dyslipidemia (hypercholesterolemia, increased LDL and AI cholesterol and decreased HDL-C), high-risk groups include carriers of the C-allele of the AGTR1 gene and the A-allele of the VDR gene (OR=2.50-10.80; p<0.05).

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:

- Сем'янів ММ. Фактори ризику та поліморфізм гена AGTR1 (1166A>C) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. Буковинський медичний вісник. 2020;24(4):99-104.
- Semianiv MM, Sydorchuk LP, Dzhuryak VS, Gerush OV, Palamar AO, Muzyka NY, et al. Association of AGTR1 (rs5186), VDR (rs2228570) genes polymorphism with blood pressure elevation in patients with essential arterial hypertension. Journal of Medicine and Life. 2021;14(6):782-9.
- Semianiv M, Sydorchuk L, Fedonyuk L, Nebesna Z, Kamyshnyi O, Sydorchuk A, et al. Metabolic and hormonal prognostic markers of essential arterial hypertension considering the genes polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. 2021;28(3):284-91.
- Сем'янів ММ. Зв'язок артеріального тиску, індексу маси тіла із антропометричними і метаболічно-гормональними параметрами у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. Клінічна та екпериментальна патологія. 2022;21(1):63-9.

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, 14.01.11

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:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бабінець Лілія Степанівна
2. Liliia S. Babinets

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.01.36

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-0560-1943

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. Михайловська Наталія Сергіївна

2. Natalia S. Mykhailovska

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

Ідентифікатор ORCHID 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 Ilashchuk

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

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:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Павлюкович Наталія Дмитрівна

2. Nataliia Pavliukovych

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

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:

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