Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U001226

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 10-04-2025

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Сидорчук Андрій Русланович
2. Andrii Sydorchuk

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0003-4268-9304

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: 30-06-2023

Спеціальність за освітою: 222 Медицина

Місце роботи здобувача: Організація відсутня

Код за ЄДРПОУ: 00000000

Місцезнаходження: ------, Київ, 00000, Україна

Форма власності: Змішана

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 1447

Повне найменування юридичної особи: Сумський державний університет

Код за ЄДРПОУ: 05408289

Місцезнаходження: вул. Харківська, буд. 116, Суми, Сумський р-н., 40007, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

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

Повне найменування юридичної особи: Сумський державний університет

Код за ЄДРПОУ: 05408289

Місцезнаходження: вул. Харківська, буд. 116, Суми, Сумський р-н., 40007, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.29.30

Тема дисертації:

1. Механізми ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку

2. Mechanisms of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension depending on predictors of their development

Реферат:

1. Дисертація присвячена встановленню нових механізмів розвитку дисфункції ендотелію (ДЕ) за есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) з урахуванням гуморально-метаболічних, гендерних та молекулярно-генетичних чинників (поліморфізму генів ендотеліальної оксиду азоту синтази NOS3 (786T>C, rs2070744) та гуанін нуклеотид-зв'язуючого протеїну beta-3 GNB3 (825C>T, rs5443)). Вперше розроблено та патогенетично обґрунтовано нові способи прогнозування і ранньої діагностики ДЕ за ЕАГ, стратифіковано групи ризику. Хворих на ЕАГ для дослідження відбирали відповідно до рекомендацій національних (наказу МОЗ України №384 від 24.05.2012 року, Української асоціації кардіологів, 2017 року) та Європейських товариств кардіології і

гіпертензії (ESC, ESH, 2018) [11, 13, 297]. Скринінговий відбір на відповідність критеріям включення / виключення пройшли 100 хворих на ЕАГ із ураженням органів-мішеней (гіпертофією лівого шлуночка (ГЛШ) – ЕАГ II стадії), від помірного до дуже високого серцево-судинного ризику (ССР). Контрольну групу склали 48 практично здорових осіб без серцево-судинної патології. За потреби хворі пройшли офтальмологічне та неврологічне обстеження, консультацію кардіолога. Отримані нами результати засвідчують, що розвиток і прогресування ДЕ у хворих на ЕАГ асоціюють із поліморфізмом генів NOS3 (rs2070744) і GNB3 (rs5443), які реалізують свою транскрипційну активність через експресію білкових структур / ферментів залучених у механізмах діяльності окремих ланок ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), каталізують широкий спектр метаболічних реакцій, опосередковано впливають на вазоактивні та нейрогуморальні процеси, а також визначають активність відповідних епігеномних структур. Вперше виявили, що у популяції мешканців Північної Буковини хворих на ЕАГ мутація генів NOS3 (rs2070744) та GNB3 (rs5443) у гомозиготному стані зустрічається із частотою 16,67% і 8,33%, що вірогідно не відрізняється від практично здорових. Алельний розподіл відповідає такому для європеоїдів і не відхиляється від закону популяційної рівноваги HardyWeinberg. Генотипи та алелі аналізованих генів не є додатковими чинниками ризику появи ЕАГ та тяжкості її перебігу. Дисертація присвячена встановленню нових механізмів розвитку дисфункції ендотелію (ДЕ) за есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) з урахуванням гуморально-метаболічних, гендерних та молекулярно-генетичних чинників (поліморфізму генів ендотеліальної оксиду азоту синтази NOS3 (786T>C, rs2070744) та гуанін нуклеотид-зв'язуючого протеїну beta-3 GNB3 (825C>T, rs5443)). Вперше розроблено та патогенетично обґрунтовано нові способи прогнозування і ранньої діагностики ДЕ за ЕАГ, стратифіковано групи ризику. Хворих на ЕАГ для дослідження відбирали відповідно до рекомендацій національних (наказу МОЗ України №384 від 24.05.2012 року, Української асоціації кардіологів, 2017 року) та Європейських товариств кардіології і гіпертензії (ESC, ESH, 2018) [11, 13, 297]. Скринінговий відбір на відповідність критеріям включення / виключення пройшли 100 хворих на ЕАГ із ураженням органів-мішеней (гіпертофією лівого шлуночка (ГЛШ) – ЕАГ II стадії), від помірного до дуже високого серцево-судинного ризику (ССР). Контрольну групу склали 48 практично здорових осіб без серцево-судинної патології. Середній вік хворих становив 57,85±8,02 років, у групі контролю – 49,13±6,28 років. Гендерний розподіл між групами спостереження суттєво не відрізнявся: серед хворих чоловіків (Ч) було 25,0%, жінок (Ж) – 75,0%, у контрольній групі – 37,5% і 62,5%, відповідно (p>0,05). Особи дослідної та контрольної груп не перебували у родинних стосунках. Робота виконана з дотриманням основних вимог GCP і GLP, а також біомедичної етики щодо проведення наукових медичних досліджень за участі людини. Дослідження носило проспективний, одномоментний характер, було когортним, за зразком "контроль-випадок". Всі обстежені підписали інформовану згоду на участь у ньому. Практичне значення отриманих результатів. Вперше розроблено та обґрунтовано нові способи прогнозування ДЕ і діагностики її тяжкості у хворих на ЕАГ залежно від молекулярно-генетичних та гуморально-метаболічних предиспозицій, шляхом визначення ЕЗВДПА та рівня сумарних метаболітів NO крові. У власників С-алеля гена NOS3 додатково зростає ризик низької транскрипційної активності гена NOS3 у 69 разів (p<0,001), тоді як у хворих із Т-алелем гена GNB3 – вища ймовірність структурних змін стінок артеріальних судин майже у 3 рази і дисметаболічних розладів – у 8,5 разів.

2. The thesis is devoted to the establishment of new mechanisms of the development of endothelial dysfunction (ED) in essential arterial hypertension (EAH) depending on humoral-metabolic, gender and molecular-genetic factors (polymorphism of genes of endothelial nitric oxide synthase NOS3 (786T>C, rs2070744) and guanine nucleotide binding protein beta-3 GNB3 (825C>T, rs5443)). For the first time, new methods of prognosis and early diagnosis of ED for EAH were developed and pathogenetically substantiated; risk groups were stratified. EAH patients were selected for the study in accordance with national recommendations (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 384 from 24.05.2012, Ukrainian Association of Cardiology, 2017) and European Societies of Cardiology and Hypertension (ESC, ESH, 2018) [11, 13, 297]. 100 EAH patients with hypertensive-mediated target-organs damage (left ventricular hypertrophy (LVH) – EAH stage II), from moderate to very high cardiovascular risk (CVR), were screened with the inclusion/exclusion criteria compliance. The control group consisted of 48

practically healthy subjects without cardiovascular pathology. Patients were divided into groups according to the severity of ED, EAH (according to the degree's elevation of blood pressure (BP)), body mass index (BMI), polymorphic variants of the genes NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443), the "intima-media" thickness of the common carotid artery (IMT CCA: <0.9 mm, ≥0.9 mm), a Waist-Hip ratio (WHR for F >0.85, M >0.95), waist circumference (WC for M >102 cm, F >88 cm) and depending on gender. To realize the study aim, the following research methods were applied: general clinical (collection of complaints, anamnesis of life and illness, physical examination, complete blood count and urine analysis, office measurement of blood pressure (BP), heart rate); anthropometric (body weight, height, BMI, WC, WHR); biochemical (glucose, creatinine, bilirubin and its fractions, liver enzymes, urea, uric acid); colorimetric (total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high- and low-density lipoprotein cholesterol (HDL-C, LDL-C) followed by calculation of the atherogenic index (AI); total metabolites of nitrogen monoxide NO – NO/nitrites/nitrates); Enzyme-linked Immunosorbent Assays (soluble Vascular Cell Adhesion Molecula-1 – sVCAM-1); instrumental methods (12-lead ECG, echocardiography, Doppler ultrasound examination to determine the IMT of the CCA and the internal carotid artery (ICA), test for reactive hyperaemia – Endothelium-Dependent Flow-Mediated Dilation of the Brachial Artery (FMD BA) Ultrasound Assessment; genetic (qualitative Real-Time Polymerase Chain Reaction (qRT-PCR) to determine the polymorphism of NOS3 (rs2070744), GNB3 (rs5443) genes and the NOS3 gene transcriptional activity evaluation after the mRNA level by qRT-PCR-based method with reverse transcription; statistical analysis. Patients underwent a selective ophthalmological and neurological examination and cardiologist consultation if necessary. Practical significance of the obtained results. For the first time new methods of ED predicting and diagnosing its severity in EAH patients were developed and justified, depending on molecular-genetic and humoral-metabolic predispositions, by determining FMD BA and the total NO metabolites blood level of, which is distinguished by the additional determining of the sVCAM-1 content: in case of FMD BA and NO metabolites reduction less than the upper quartile of the study group data (FMD BA <10.0-8.0%; NO2 - /NO3 - <25-21 μmol/l), with a normal level of sVCAM -1 (<1050 ng/ml) – mild ED was established (1st degree); moderate ED (2nd degree) – when the data decrease occurred within the middle quartile (FMD BA <7.9-7.0%, NO2 - /NO3 - <20.9-18.0 μmol/l) with sVCAM-1 value increase >1050-1390 ng/ml; advanced ED (3rd degree) - when the data decrease occurred within the lower quartile (FMD BA <7.0%, NO2 - /NO3 - <18.0 μmol/l) and sVCAM-1 elevated above the middle quartile >1390 ng/ml. The mutated C-allele carriers of the NOS3 gene (rs2070744) and the Tallele of the GNB3 gene (rs5443) should be classified as high-risk groups in the prediction of a severe ED course: the risk of the atherosclerotic plaques appearance on CCA increases 3.5-10 times, the probability of a normal total NO2 - /NO3 - metabolites blood level decreases almost 12 times, the sVCAM-1 level increases 4 times. The C-allele of the NOS3 gene presence in genotype additionally increase the low transcriptional activity of the NOS3 gene risk 69 times (p<0.001), while patients with the T-allele of the GNB3 gene have an almost 3-fold higher probability of structural changes in the arterial vessels walls and dysmetabolic disorders – 8.5 times.

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:

- Сидорчук АР. Зв'язок ендотеліальної функції, товщини "інтима-медіа" із окремими клінічними та метаболічними параметрами у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних предиктів. Буковинський медичний вісник. 2021;25,4(100):95-99.

- Сидорчук АР. Генетична детермінація ендотеліальної функції та товщини "інтима-медіа" сонних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21,1(79):70-75.
- Сидорчук АР. Стратифікація ризиків розвитку метаболічних розладів та артеріальної гіпертензії з урахуванням алельного стану генів NOS3 (RS2070744) та GNB3 (RS5443). Журнал Family Medicine. Сімейна Медицина. 2022; №1-2(99-100):31-35.
- Сидорчук АР, Гарбузова ВЮ, Гутніцька АФ. Генетичні маркери ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;24(4):81-86.
- Sydorchuk AR, Harbuzova VYu. Risk of arterial hypertension in the population of Western Ukraine depending on clinical, gender, and molecular genetic predictors. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2022;10(1):33-41.
- Sydorchuk A, Sydorchuk L. The severity of essential hypertension in terms of blood pressure values does not depend on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphisms in the West-Ukrainian population. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(10):332-341.
- Sydorchuk AR, Sydorchuk LP, Gutnitska AF, Dzhuryak VS, Kryvetska II, Sydorchuk RI, Ursuliak YuV, Iftoda OM. Endothelium function regulation markers and carotid intima-media thickness in arterial hypertension depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism: a prospective case-control study. Endocrine Regulations. 2022; 56(2):104-114.
- Sydorchuk A, Sydorchuk L, Gutnitska A, Margaryan A, Dzhuryak V, Sydorchuk R, Iftoda O. Linkage of Metabolic Disorders, Endothelial Dysfunction and NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) Genes Polymorphisms in Hypertensive Patients. Biointerface Research in Applied Chemistry Open-Access Journal. 2023;13(2):1-12.
- Sydorchuk A, Sydorchuk L, Gutnitska A, Vasyuk V, Tkachuk O, Dzhuryak V, Myshkovskii Yu, Kyfiak P, Sydorchuk R, Iftoda O. The role of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphisms in endothelial dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients. General Physiology and Biophysics. 2023;42:179-190.

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:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гарбузова Вікторія Юріївна

2. Victoriia Y. Garbuzova

Кваліфікація: д.б.н., професор, 14.03.04

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0001-7183-6997

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Сумський державний університет

Код за ЄДРПОУ: 05408289

Місцезнаходження: вул. Харківська, буд. 116, Суми, Сумський р-н., 40007, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Марущак Марія Іванівна
2. Mariia I. Marushchak

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.03.04

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0001-6754-0026

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:

Сектор науки: Університетський

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Михайловська Наталія Сергіївна
2. Natalia S. Mykhailovskaya

Кваліфікація: д.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:

Сектор науки:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Деміхова Надія Володимирівна
2. Nadiya V. Demichova

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.04

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0003-4139-1645

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Сумський державний університет

Код за ЄДРПОУ: 05408289

Місцезнаходження: вул. Харківська, буд. 116, Суми, Сумський р-н., 40007, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Псарьова Валентина Григорівна
2. Psariova Valentyna H.

Кваліфікація: д. б. н., доц., 14.01.02

Ідентифікатор ORCHID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Сумський державний університет

Код за ЄДРПОУ: 05408289

Місцезнаходження: вул. Харківська, буд. 116, Суми, Сумський р-н., 40007, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Приступа Людмила Никодимівна

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Приступа Людмила Никодимівна
Відповідальний за підготовку облікових документів	Бойко Антон Олександрович
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна