Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0523U100045

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 30-03-2023

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Діденко Володимир Ізотович
2. Didenko Volodymyr Izotovych

Кваліфікація: к. мед. н., 14.01.11

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор наук

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 14.01.02

Назва наукової спеціальності: Внутрішні хвороби

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 29-03-2023

Спеціальність за освітою: лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Державна установа " Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 02011781

Місцезнаходження: проспект Слобожанський, буд. 96, м. Дніпро, Дніпровський р-н., Дніпропетровська обл., 49074, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 17.600.02

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010741

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

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Державна установа " Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 02011781

Місцезнаходження: проспект Слобожанський, буд. 96, м. Дніпро, Дніпровський р-н., Дніпропетровська обл., 49074, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.29.29

Тема дисертації:

1. Хронічні дифузні захворювання печінки: етіологічні, структурні та клініко-біохімічні аспекти формування фіброзних змін (клініко-експериментальне дослідження)

2. Chronic diffuse liver diseases: etiological, structural and clinical-biochemical aspects of the formation of fibrous changes (clinical-experimental study)

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) шляхом обґрунтування нових диференційованих інформативних інвазивного, малоінвазивного та неінвазивного підходів із урахуванням етіологічних факторів та на підставі розроблених експериментальних моделей щодо упровадження нових способів лікування, спрямованих на регрес фіброзу печінки. Робота складалася з двох напрямків – клінічного та експериментального. Перший напрямок (клінічний) передбачав покращення результативності інвазивних, малоінвазивних та неінвазивних підходів до визначення фіброзних змін у печінці у хворих на ХДЗП залежно

від етіології захворювання. Другий напрямок (експериментальний) передбачав розробку експериментальних моделей та обґрунтування на їх підставі нових способів лікування, спрямованих на регрес фіброзу печінки. Вперше розроблено нові диференційовані підходи щодо діагностики фіброзу печінки у хворих на ХДЗП з урахуванням етіології захворювання шляхом визначення рівня сироваткових біомаркерів, які за чутливістю та специфічністю переважають існуючі традиційні. Уточнені наукові дані щодо особливостей імунологічних змін у взаємозв'язку із фіброзоутворенняму печінці у хворих на ХДЗП різної етіології. Доведено, що у всіх хворих на ХДЗП незалежно від етіологічного чинника має місце пригнічення клітинного імунітету, яке характеризується нижчим вмістом СД3 та СД4 лімфоцитів, ніж у здорових людей за відсутності змін вмісту СД8 лімфоцитів, та зниженням імунорегуляторного індексу при НАЖХП та ХГС. Уточнено, що вміст ЦІК є найвищим при АХП та ТГ порівняно як зі здоровими людьми, так і з хворими на НАЖХП. Виявлено прямі кореляційні зв'язки рівня ЦІК з активністю АЛТ та АСТ у групі хворих на НАЖХП. Розширено наукові дані, що імуносупресія за клітинною ланкою поєднується з ознаками цитокінового дисбалансу, виразність якого залежить від етіології ХДЗП. При ХГС зміни цих параметрів є найбільш вираженими за рахунок вищого вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-6 та TNF-□, порівняно з ХДЗП невірусної етіології. Доведено взаємозв'язки вмісту ІЛ-10 з параметрами, що відображають формування фіброзних змін у печінці, а саме: при АХП з маркером ендотоксикозу – СМП, при ТГ – з рівнем HOMA-IR. Доповнено наукові дані щодо особливостей морфологічних та морфометричних показників у хворих на ХДЗП залежно від етіології захворювання. Продемонстровано, що у хворих на АХП морфометричний показник індексу фіброзу печінки є вищим, порівняно як з хворими на НАЖХП, так і з хворими на ХГС. Визначено межовий рівень комп'ютерного індексу фіброзу (КІФ), який підтверджує наявність фіброзу печінки у хворих незалежно від етіології ХДЗП. Поглиблено уявлення щодо результативності неінвазивних підходів до визначення фіброзних змін у печінці у хворих на ХДЗП залежно від етіології захворювання. Показано, що за даними ЗХЕ при ХГС та АХП показник жорсткості паренхіми печінки (ЖПП) вищий, ніж при НАЖХП, що підтверджується збільшенням частоти реєстрації фіброзу печінки METAVIR F3-4 стадій при ХГС та АХП, ніж при НАЖХП та ТГ. За даними ТЕ виявлено більше значення показника ЖПП у хворих на ХГС та АХП порівняно з НАЖХП та ТГ, що супроводжується вищою частотою реєстрації стадії фіброзу печінки F4 при ХГС та АХП, ніж при НАЖХП та ТГ. Доповнено наукові дані щодо асоціації показника ЖПП із клініко-лабораторними характеристиками, а саме: при НАЖХП – із індексом маси тіла (ІМТ) та АСТ; при АХП – із рівнем HOMA-IR; при ТГ – із рівнем тромбоцитів та триацилгліцеридів (ТАГ). Доведено більшу ефективність застосування ЗХЕ, ніж ТЕ у хворих на ХДЗП у діагностиці ступеня виразності фіброзу печінки за рахунок більшої чутливості та специфічності. На експериментальних моделях доведено можливість досягнення антифіброзного ефекту при невірусному генезі ураження печінки після припинення дії етіологічного фактору. Розроблені та запропоновані диференційовані, з урахуванням етіології ХДЗП, межові рівні жорсткості паренхіми печінки для ЗХЕ при визначенні фіброзу печінки у хворих на НАЖХП та пацієнтів з ХГС.

2. The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of diagnosing liver fibrosis in patients with chronic diffuse liver disease (CDLD) by substantiating new differentiated informative invasive, minimally invasive and non-invasive approaches taking into account etiological factors and, on the basis of developed experimental models, substantiating new methods of treatment aimed at regression of liver fibrosis. The work consisted of two directions – clinical and experimental. The first direction (clinical) provided for improving the effectiveness of invasive, minimally invasive and non-invasive approaches to the determination of fibrotic changes in the liver in patients with HDP, depending on the etiology of the disease. The second direction (experimental) involved the development of experimental models and the justification based on them of new methods of treatment aimed at the regression of liver fibrosis. For the first time, new differentiated approaches to the diagnosis of liver fibrosis in CDLP patients were developed, taking into account the etiology of the disease by determining the level of serum biomarkers, which in terms of sensitivity and specificity prevail over the existing traditional ones.Scientific data on the specifics of immunological changes in relation to fibrosis in the liver in patients with CDLP of various etiologies have been clarified. It has been proven that all patients with CDLP, regardless of the etiological factor, have a suppression of cellular immunity, which is characterized by a lower content of CD3 and CD4 lymphocytes than in

healthy people in the absence of changes in the content of CD8 lymphocytes, and a decrease in the immunoregulatory index in NAFLD and CHC. It was clarified that the content of CIC is the highest in ALD and TG compared to both healthy people and patients with NAFLD. Direct correlations of the level of CIC with the activity of ALT and AST in the group of patients with NAFLD were revealed. The scientific evidence that immunosuppression at the cellular level is combined with signs of cytokine imbalance, the expressiveness of which depends on the etiology of CDLP, has been expanded. In CHC, changes in these parameters are most pronounced due to the higher content of pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF-□, compared to CDLP of non-viral etiology. Interrelationships of IL-10 content with parameters reflecting the formation of fibrotic changes in the liver have been proven, namely: in ACP with the endotoxicosis marker - MMP, in TG - with the level of HOMA-IR. Added scientific data on the peculiarities of morphological and morphometric indicators in patients with CDLP depending on the etiology of the disease. It has been demonstrated that the morphometric indicator of the liver fibrosis index is higher in patients with ACP, compared to both patients with NAFLD and patients with CHC. The threshold level of the computerized fibrosis index (CIF) was determined, which confirms the presence of liver fibrosis in patients regardless of the etiology of CDLP. Insights into the effectiveness of non-invasive approaches to the determination of fibrotic changes in the liver in patients with CDLP, depending on the etiology of the disease, have been deepened. It is shown that, according to the data of SWE, in CHC and ALD, the liver parenchymal stiffness index (LST) is higher than in NAFLD, which is confirmed by an increase in the frequency of registration of METAVIR F3-4 stage liver fibrosis in CHC and ALD, than in NAFLD and TG. According to TE data, a higher value of the LSM indicator was found in patients with CHC and ALD compared to NAFLD and TG, which is accompanied by a higher frequency of F4 liver fibrosis stage registration in CHC and ALD than in NAFLD and TG. Added scientific data on the association of the LSP indicator with clinical and laboratory characteristics, namely: with NAFLD - with body mass index (BMI) and AST; with ALD - with HOMA-IR level; with TG - with the level of platelets and triacylglycerides (TAG). It has been proven that the use of SWE is more effective than TE in patients with CDLP in the diagnosis of the severity of liver fibrosis due to greater sensitivity and specificity. Experimental models have proven the possibility of achieving an antifibrotic effect in non-viral genesis of liver damage after the cessation of the etiological factor. Following data indicates a high probability of liver fibrosis in patients with ALD: TNF□, HPb/z, GAG. Following data allows to verify liver fibrosis in patients with TH: MMP content is IL-6/IL-10, coefficient of CD4+ /CD8+.The definition of liver fibrosis was developed and implemented for patients with NAFLD; for patients with CHC.

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. Діденко Володимир Ізотович

2. Didenko Volodymyr Izotovych

Кваліфікація: к. мед. н., 14.01.11

Ідентифікатор ORCID 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. Діденко Володимир Ізотович

2. Didenko Volodymyr Izotovych

Кваліфікація: к. мед. н., 14.01.11

Ідентифікатор ORCID 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. Рябоконь Олена Вячеславівна

2. Riabokon Olena Viacheslavivna

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.13

Ідентифікатор ORCID 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. Сірчак Єлизавета Степанівна
2. Sirchak Yelyzaveta Stepanivna

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.36

Ідентифікатор ORCID 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. Шипулін Вадим Петрович
2. Shypulin Vadym Petrovych

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Колесник Юрій Михайлович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Колесник Юрій Михайлович
Відповідальний за підготовку облікових документів	
Реєстратор	
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Т.А.