Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0822U100770

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 30-03-2022

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Покровенко Дар'я Анатоліївна
2. Pokrovenko Daria A.

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID 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: 18-02-2022

Спеціальність за освітою: лікувальна справа

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 08.601.052

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н., Дніпропетровська обл., 49044, 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: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н., Дніпропетровська обл., 49044, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.29.48

Тема дисертації:

1. Диференційована терапія зовнішнього генітального ендометріозу з урахуванням особливостей клітинно-молекулярних маркерів

2. Differentiated therapy of external genital endometriosis taking into account the features of cell-molecular markers

Реферат:

1. Мета дослідження – підвищити ефективність комплексного лікування зовнішнього генітального ендометріозу шляхом створення алгоритму з урахуванням особливостей клітинно-молекулярних маркерів. Новизна дослідження та одержаних результатів. Вперше було проведено включення такого молекулярно-генетичного маркера як мікро-РНК let-7 в комплекс обстеження жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом. Було вперше проведено наукове обґрунтування доцільності використання let-7 як біомаркера ендометріозу шляхом порівняння показників чутливості, специфічності та прогностичної цінності для серологічного маркеру CA-125 і мікро-РНК let-7 та мікро-РНК mir-9. Проведений аналіз за Манном-Уітні показав достовірну різницю показників мікро-РНК let-7 між групами пацієнток з

ендометріозом і пацієнток із групи контролю. При цьому інший представник мікро-РНК – mir-9 при аналогічному аналізі між групами пацієнток з ендометріозом і контрольною групою, а також між групами з клінічно та гістологічно тяжким та легким ендометріозом не дав статистично значущою різниці показників (p>0,05). Отже, було доведено неефективність застосування mir-9. На основі отриманих статистичних даних, а також додаткового проведення кореляційного аналізу та порівнянь груп за критеріями Манна-Уітні, було проведено ROC-аналіз, який також продемонстрував переваги мікро-РНК let-7 (чутливість, специфічність, прогностична цінність позитивних і негативних результатів) у порівнянні з CA-125. Враховуючи наявність наукового обґрунтування імовірної користі застосування let-7, було розроблено новий алгоритм із використанням порогу відсічки «4» для let-7 для прийняття клінічних рішень, що дозволило оптимізувати вибір тактики лікування пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом. В результаті перевірки запропонованого алгоритму на новій виборці вдалося продемонструвати переваги в збереженні оваріального резерва у жінок репродуктивного віку завдяки зменшенню та оптимізації методів хірургічного втручання, застосуванню сучасних підходів в галузі допоміжних репродуктивних технологій. Практичне значення отриманих результатів. Розроблено алгоритм з включенням нового неінвазивного біомаркеру зовнішнього генітального ендометріозу – мікро-РНК let-7, який дозволяє покращити діагностику цього захворювання та обрати ефективний метод лікування на початкових стадіях, оскільки let-7 має кращі показники чутливості, специфічності, позитивних та негативних прогностичних значень, ніж доступний CA-125, який також в багатьох роботах показав свої переваги над іншими біомаркерами зовнішнього генітального ендометріозу, тому був обраний нами для порівняння. Використання запропонованого алгоритму з вимірюванням let-7 у сироватці крові дозволило знизити час до лікування ендометріозу за рахунок більшої чутливості та, одночасно, специфічності. Використання алгоритму дозволяє знизити ризики зменшення оваріального резерва за рахунок зниження частоти використання хірургічних методів. Результати дисертаційної роботи впроваджено в клінічну практику, перевірку ефективності запропонованого алгоритму лікування проведено на базі Медичного центру «Клініка доктора Медведєва» м. Дніпро, «Хірургічний центр імені Пирогова» м. Дніпро, репродуктивного центру «Родинне Джерело» м. Київ.

2. The aim of the study is to increase the effectiveness of complex treatment of external genital endometriosis by creating an algorithm taking into account the characteristics of cell-molecular markers. The novelty of the study and the results. For the first time the molecular genetic marker such as let-7 miRNA was included in the complex of examination of women with external genital endometriosis and a new algorithm was used to select the optimal treatment tactics for patients with this pathology. For the first time, the comparison of sensitivity, specificity and prognostic value was performed for such non-invasive biomarkers in the blood of patients with EGE as CA-125 and let-7 miRNA and mir-9 miRNA. Mann-Whitney analysis showed a significant difference in let-7 miRNA levels between groups of patients with endometriosis and patients in the control group. At the same time, another representative biomarker miRNA mir-9 in a similar analysis between groups of patients with endometriosis and the control group, as well as between groups with clinically and histologically severe and mild endometriosis did not give a statistically significant difference. Given into account that the cancer antigen CA-125 is used to diagnose endometriosis ovarian cysts, we performed the analysis of sensitivity, specificity, positive and negative prognostic values. Based on promising data obtained from correlation analysis and groups comparisons using Mann-Witney criteria, we decided to perform the ROC analysis. The following indicators has been calculated in our ROC analysis of miRNA let-7 and also for CA-125. For miRNA let-7 sensitivity was 92.563, specificity - 82.545, PPV - 93.912, NPV - 79.234. Indicators of the classification model for CA-125 were: sensitivity - 86.105, specificity -76.422, PPV - 91.397, NPV- 65.406. We've seen from the ROC analysis that flat under curve for miRNA let-7 is higher than for CA-125. Thus, miRNA let-7 has the best parameters (sensitivity, specificity, predictive value of positive and negative results). Comparison with Ca-125 using ROC analysis showed the presence of the larger area under the curve, it indicates great prospects for this marker, which may be used for early diagnosis of endometriosis. The practical significance of the results. The developed algorithm with the inclusion of a new non-invasive biomarker allows to improve the diagnosis of this disease and choose an effective method of treatment in the early stages of the disease, let-7 miRNA has better sensitivity, specificity, positive and negative prognostic values showed its

advantages over other EGE biomarkers, so it was chosen by us for comparison. The median value of let-7 miRNA was 4.43, when analyzing the mean values of the indicator and comparing endometriosis group 1 (mild and moderate) and endometriosis group 2 (moderate and severe endometriosis), we obtained an average value of 3.96 in the latter group, thus the indicator let-7 "4" was chosen for use in the new algorithm. To test the effectiveness of the algorithm, a study was conducted on 32 women with PGI, treatment tactics were determined taking into account the indicator of a new biomarker (group 3, n = 32). Results compared with the group of patients with EGE in the main part of the study, all women from whom underwent laparoscopic treatment without taking into account the indicators of let-7 miRNA in the blood (group 1 + 2, n = 64). We determined the significance of the difference between the studied groups using t-test (Student's criteria). This allowed us to make the correct distribution of data in the study groups. The study of the distribution was carried out by the Shapiro-Wilk method. According to the results of p-value calculation for comparison groups on such indicators as VAS, AMH, AFC, age, BMI, CA-125 level (IU / ml), the level of miRNA let-7 – groups wasn't statistically different. A statistically significant difference between these groups was found in the indicator "Time to treatment" (p = 0.001). After that, the results of treatment in both groups were evaluated. In group 1 + 2, due to the fact that all patients had the surgical treatment, we noted a decrease in ovarian reserve -AMH and AFC in 1.8 times, which is a negative fact, and indicators of the intensity of pain (VAS scores) were significantly reduced, which can be assessed as a positive effect of treatment. To comparing the results before and after treatment in the test group of the algorithm there was no difference in ovarian reserve due to reduced frequency of surgical treatment, use of modified sclerotherapy techniques and ART methods, while the effect of treatment as a significant difference in pain intensity was achieved. This once again proves the need for a differentiated approach to the selection of treatment for external genital endometriosis, taking into account additional non-invasive biomarkers.

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. Медведєв Михайло Володимирович
2. Medvediev Mykhailo Volodymyrovych

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.01

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. Круть Юрій Якович
2. Krut Yuriy Yakovlevich

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.01

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. Козуб Максим Миколайович
2. Kozub Maxim M.

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.01

Ідентифікатор ORCID 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. Дубоссарська Юліанна Олександрівна
2. Dubossarskaya Yulianna O.

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.01

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. Пославська Олександра Володимирівна
2. Poslavska Olexandra Volodymyrivna

Кваліфікація: д. мед. н., 14.03.02

Ідентифікатор ORCID 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	Потапов Валентин Олександрович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Потапов Валентин Олександрович
Відповідальний за підготовку облікових документів	
Реєстратор	

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

Юрченко Т.А.