Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0508U000516

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 20-10-2008

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Пушкар Сергій Миколайович
2. Pushkar Sergey Nikolaevich

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор наук

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 14.03.04

Назва наукової спеціальності: Патологічна фізіологія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 09-10-2008

Спеціальність за освітою: 7.110.104

Місце роботи здобувача: Харківський обласний клінічний онкологічний диспансер

Код за ЄДРПОУ: 02002776

Місцезнаходження: 61085, м.Харків, Померки,70

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 64.600.03

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Код за ЄДРПОУ: 01896872

Місцезнаходження: 61176, м. Харків, вулиця Амосова, 58

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.03.53

Тема дисертації:

1. Патогенетичне обґрунтування застосування спрямованої індукції апоптозу та супровідної терапії для підвищення ефективності променевого лікування онкологічних хворих

2. Pathogenetic ground for usage of directional apoptosis induction and accompanying therapy for the increase of effectiveness of radiation therapy of cancer patients.

Реферат:

1. Об'єкт дослідження: підвищення ефективності промене-вого лікування онкологічних хворих. Мета дослідження: патогенетичне обґрунтування ви-користання направленої індукції церамідного шляху апоп-тозу, а також введення в курс комбінованого антибласто-много лікування коригувальної супровідної терапії на ос-нові виявлення закономірностей ряду гомеостатичних по-рушень в динаміці променевої терапії з індуктором апоп-тозу таксотером.Методи дослідження: патофізіологічні, клініко-лабораторні і інструментальні, біохімічні, коагулологічні, імунологічні, радіоізотопні, гістологічні, електронно-мікроскопічні, статистичні.Теоретичне і практичне значення отриманих результатів: Отримані нові наукові дані про механізми дії ра-діомодифікаторів таксотеру і етопозиду на активацію це-рамідного шляху апоптозу дозволили дати патогенетичне обґрунтування і розробити метод неоад'ювантної ПТ з толерантною

дозою таксотеру при комбінованому ліку-ванні хворих з первинно неоперабельним РГЗ. Патогене-тично обґрунтовано і впроваджено впрактику клінічної медицини метод супровідної терапії із застосуванням пре-паратів природного (тваринного і рослинного) походжен-ня для запобігання і корекції розладів гомеостазу при ПТ з таксотером. Розроблені методи променевого лікування з цілеспрямованою індукцією апоптозу ПК толерантними дозами таксотеру і супровідної терапії. Гіпохолестерине-мію, гіпертригліцеридемію, зростання рівня ЛПВЩ і яви-ща гіперкоагуляції можна розгляддати як несприятливі прогностичні ознаки протікання онкологічного процесу.Наукова новизна отриманих результатів: Експериментально встановлено, що цитостатики таксотер і етопозид в умовах in vivo сприяють більш ніж трьох- і п'ятиразовому (відповідно) збільшенню в радіорезистентних клітинах пух-лини Герена вмісту проапоптозного ліпіду Ц, що дозволяє застосовувати ці препарати як радіомодифікатори. Встановлено, що механізм подолання радіорезистентності ПК карциноми Герена при використанні таксо-теру і етопозиду в якості радіомодифікаторів спільно з локальним рентгенівським опроміненнямпухлини пов'язаний з істотним (у 4 і майже в 6 разів відповідно) підвищенням в них синтезу і накопичення Ц. Вперше шляхом визначення активності синтезу окремих фракцій СФЛ за допомогою радіоактивного попередника – 14С-пальмітинової кислоти – показані різні механізми накопи-чення Ц в ПК при дії таксотеру і етопозиду. Зростання вмісту Ц і індукції апоптозу при введенні таксотеру здійс-нюється за рахунок синтезу Ц de novo; при введенні ето-позиду накопичення Ц відбувається не лише за рахунок його синтезу de novo, але і в результаті перетворення СФЛ на Ц і зниження рівня деградації Ц, про що свідчить низь-кий вміст сфінгозину. Вперше експериментально встанов-лено, що надмірне підвищення синтезу і накопичення проапоптозного СФЛ цераміду в ПК при введенні етопо-зиду супроводжується незначною активацією (на 25%) синтезу пропроліферативного ліпіду – глюкозилцераміду (ГЛЦ), як компенсаторною відповіддю на підвищену апопто-зну загибель клітин. Високий показник спів відношення Ц/ГЛЦ в ПК порівняно з контролем свідчить про превалю-вання апоптозної спрямованості дії етопозиду. Вперше в клітинах пухлини хворих на РГЗ показана активація церамі-дного шляху апоптозу під впливом радіо модифікації таксо-тером. Вперше розроблено і впроваджено в клінічну практи-ку метод неоад'ювантної ПТ з толерантними дозами таксо-теру при первинно неоперабельному РГЗ, що забезпечує ви-сокий ступінь редукції пухлини, можливість переведення пухлини в операбельний стан, а також дозволяє знизити рі-вень катаплазії ПК, що, можливо, збереглися. Вперше вста-новлені закономірності змін ряду систем гомеостазу (про- і антиоксидантної, гемостатичної, ліпідного обміну, вираже-ності ендотоксемії) у хворих на РГЗ до і на тлі ПТ з радіомо-дифікатором таксотером, що дозволило розробити патогене-тично обґрунтовану супровідну терапію для попередження і корекції гомеостатичних розладів. Ступінь впровадження: Харківського обласного клініч-ного онкологічного диспансеру і клініки ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України». Включені в навчальний процес кафедр патологічної фізіо-логії і онкології ХНМУ, кафедр патологічної фізіології Донецького, Дніпропетровського і Луганського медичних університетів, кафедри онкологічної гінекології ХМАПО. Сфера (галузь) використання: медицина, патологічна фізіологія, онкологія.

2. Object of study: effectiveness increase of radiation treatment of cancer patients.The aim of study: pathogenetic ground for usage of di-rectional induction of ceramide pathway of apoptosis, and also introducing combined antiblastoma treatment into the course of treatment with modifying accompanying therapy on the basis of detection of the pattern of malfunction of homeostasis in the course of radiation therapy with inductor of apoptosis by taxoter.Methods of study: pathophysiological, clinical laboratory and instrumental, biochemical, coagulologic, immunological, radioisotope, histological, electro-microscopic, statistical.Theoretical and practical importance of results ob-tained: new obtained data about mechanism of effect of radio modifiers of taxoter and etoposide on activation of ceramide pathway of apoptosis allowed to give pathogenetic ground and to develop method of neoadjuvant radiation therapy with tol-erant dosage of taxoter while combined treatment of patients with primary inoperable breastcancer. A patent for method of radiation therapy with induction of apoptosis by taxoter is ob-tained; method of accompanying therapy with usage of drugs of natural (animal and vegetable) origin was pathogenetically grounded and introduced into practice of clinical medicine fro prevention and correction of homeostasis malfunction while radiation therapy with taxoter. The methods of radiation treatment with

directional induction of apoptosis of tumor cells with tolerant dosage of taxoter and accompanying ther-apy developed. Hypocholesterinemia, hypertriglyceridemia, increase of level of high-density lipoproteins and phenomena of hypercoagulation can be regarded as unfavorable prognostic features of oncological process.Scientific novelty: A complex experimental study was conducted of mechanisms of induction of ceramide pathway of apoptosis, mechanisms of synthesis and accumulation of proapoptosis ceramide lipid in the tumor, influence of quanti-tative contents of ceramide on intensity of apoptosis and influ-enceof medicamentous radio modifiers of taxoter and eto-poside on selective management of radio-sensitivity of tumor cells. It is experimentally established that cytostatics of taxoters and etoposides in conditions in vivo favor more than three and five times (accordingly) increase of content of proapoptosis lipid of ceramide in radio-resistant cells of Guerin's tumor, which allows the usage of these drugs as radio modifiers. Its is established that the mechanism of overcoming of radio-resistance of tumor cells of Guerin's carcinoma when using of taxoter and etoposide as radio modifiers together with local Roentgen irradiation of tumor is connected to a consider-able (4 and almost 6 times accordingly) increase of synthesis and accumulation of ceramide in them. For the first time by means of determination of activeness of synthesis of separate fractions of sphingolipids with the help of radioactive precur-sor 14C- palmitic acid different mechanisms of accumulating of ceramide in tumor cells have been shown when influenced with taxoter and etoposide. The increase of content of cera-mide and induction of apoptosis when introducing the taxoter is performed by means of synthesis of ceramide de novo; when introducing the etoposide the accumulation of ceramide is performed not only by means of its synthesis de novo but also due to transformation of sphingomyelin into ceramide and decrease of level of degradation of ceramide which is shown by low content of sphyngosin. For the first time it is experimentally proven that excessive increase of level of synthesis and accumulation of proapoptosis sphingolipid of ceramide in tumor cells when introducing etoposide is accompanied by insignificant activation (by 25%) of synthesis of pro- proliferative lipid – glucosideceramide as complex reaction to increased apoptosis death of cells. High rate of ratio ceramide/ glucosideceramide in tumor cells in comparison with control indicate domination of apoptosis orientation of etoposide effect. For the first time activation of ceramide process of apoptosis has been shown under the influence of radio modification with taxoter in the cells of tumor of patients with breast cancer. For the first time method of neoadjuvant radiation therapy is created and implemented in clinic practice with tolerant dosage of taxoter for primary inoperable breast cancer, providing high degree of reduction of tumor, possibility of tumor transformation into operable condition and also which allows to decrease the level of cataplasis of possibly remained tumor cells. For the first time patterns of changes of some systems of homeostasis (pro- and antioxidant, homeopathic, lipid metabolism, intensity of endotoxemia) of patients with breast cancer while radioactive therapy with radio modifier taxoter have been determined which allowed to develop pathogenetically grounded accompanying therapy for prevention and correction of these disorders. Degree of introduction: into educational process of de-partments of pathological physiology and oncology of Kharkiv National MedicalUniversity, Ukrainian Medical Stomatology Academy, departments of pathological physiology of Donetsk, Lugansk and Dnepropetrovsk Medical Universities, depart-ment of oncological gynecology of Kharkiv Medical Academy of advanced studies and department of radioactive medicine of Ukrainian Medical Stomatological Academy. Recommenda-tions are introduced in to practice of departments of radiation therapy of Kharkiv district clinical oncological dispensary and “Institute of medical radiology named after S.P.Grigoriev, Academician of Ministry of Science of Ukraine”. Field (area) of usage: medicine, pathophysiology, on-cology.

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. Клименко Микола Олексійович
2. Klimenko Nikolai Alekseevich

Кваліфікація: д.мед.н., 14.03.04

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. Резніков Олександр Григорович
2. Резніков Олександр Григорович

Кваліфікація: д.мед.н., 14.03.04

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. Коляда Тетяна Іванівна

2. Коляда Тетяна Іванівна

Кваліфікація: д.мед.н., 14.03.04

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. Березнякова Марина Євгеніївна

2. Березнякова Марина Євгеніївна

Кваліфікація: д.мед.н., 14.03.04

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 Масловський Сергій Юрійович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Масловський Сергій Юрійович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

Юрченко Т.А.