Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0521U101527

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 31-05-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шишкін Максим Андрійович
2. Shyshkin Maksym Andriiovych

Кваліфікація: к.мед.н., 14.03.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор наук

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 14.03.02

Назва наукової спеціальності: Патологічна анатомія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 13-05-2021

Спеціальність за освітою: Педіатрія

Місце роботи здобувача: 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

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 17.600.04

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: 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

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.03.49

Тема дисертації:

1. Молекулярно-генетичні і імуногістохімічні параметри прогресування поліпів та раку товстої кишки

2. Molecular-genetic and immunohistochemical parameters of colonic polyps and colonic cancer progression

Реферат/анотація:

1. В дисертаційній роботі з метою удосконалення патоморфологічного прогнозування аденом і зубчастих новоутворень дистальної товстої кишки та агресивного перебігу колоректального раку досліджено: імуногістохімічні параметри проліферації та апоптозу (за експресією Ki-67, p53, каспази-3), неоангіогенезу (за експресією VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2, CD34), експресії маркерів стовбурових клітин (CD44, ALDH1, EpCAM) в біопсійному матеріалі товстокишкових поліпів і в операційному матеріалі колоректальної аденокарциноми; імуногістохімічні параметри епітеліально-мезенхімального переходу (за експресією E-кадгерину, □-катеніну, CK-20, віментину, □-SMA) і муцинового фенотипу (за експресією MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, Cdx-2) в операційному матеріалі колоректальної аденокарциноми; молекулярно-генетичні параметри транскрипційної активності генів Ki-67, TP53, KRAS, CDH1, CTNNB1 в операційному матеріалі колоректальної аденокарциноми. Проведений порівняльний аналіз даних, отриманих для кожного окремого

гістологічного різновида товстокишкового поліпа із різним ступенем виразності диспластичних змін, для поліпів з дисплазією високого ступеня та високодиференційованої колоректальної аденокарциноми, для кожної окремої стадії розвику колоректальної аденокарциноми, а також для неметастатичної та метастатичної карциноми. Визначено, що провідну роль в прогресуванні аденом ДТК відіграє дисплазія з підвищенням рівня проліферації та апоптозу епітелію, а також експресії EpCAM та кількості ALDH1+ клітин. Провідну роль в прогресуванні зубчастих утворень ДТК відіграє дисплазія з підвищенням рівня проліферації та апоптозу епітелію, в гіперпластичних поліпах – і збільшення кількості мікросудин. High-grade поліпи ДТК відрізняються від G1 КРА достовірно нижчими показниками експресії p53, VEGF-A, CD44, ALDH1, зубчасті утворення – і нижчим рівнем експресії Ki-67. При прогресуванні КРА від I до IV стадії зростає експресія мРНК KRAS, TP53 і експресія p53, знижується експресія мРНК Ki-67 і експресія Ki-67. Також знижуються експресія мРНК CDH1 і експресія E-кадгерину, лишаються підвищеними експресія мРНК CTNNB1 і експресія □-катеніну. Одночасно знижується експресія CK-20, зростає експресія віментину і □-SMA. Метастатична КРА відрізняється від неметастатичної достовірно вищими показниками експресії мРНК KRAS, мРНК TP53 і p53, VEGF-A, VEGFR-2, віментину, □-SMA, MUC1, EpCAM, CD44, ALDH1 клітинами строми; достовірно нижчими показниками експресії мРНК гену Ki-67 і Ki-67, E-кадгерину, CK-20, MUC2, MUC4.

2. In the thesis, in order to improve pathomorphological prognosis of adenomas and serrated lesions as well as the prognosis of colorectal cancer aggressiveness the following parameters were investigated: immunohistochemical parameters of proliferation and apoptosis (based on Ki-67, p53, caspase-3 expression), neoangiogenesis (based on VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2, CD34 expression), stem cell markers expression (CD44, ALDH1, EpCAM) in colonic polyps biopsies and colorectal adenocarcinoma surgical material; immunohistochemical parameters of epithelial-mesenchymal transition (based on E-cadherin, □-catenin, CK-20, vimentin, □-SMA expression) and mucin phenotype (based on MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, Cdx-2 expression) in colorectal adenocarcinoma surgical material; molecular-genetic parameters of Ki-67, TP53, KRAS, CDH1, CTNNB1 transcriptional activity in colorectal adenocarcinoma surgical material. Comparative analyzes of the data obtained for each histological type of colonic polyps with different degrees of dysplasia, for high-grade colonic polyps and well-differentiated colorectal adenocarcinoma, for each stage of colorectal adenocarcinoma progression, as well as for non-metastatic and metastatic carcinoma were carried out. In the thesis, it was established that epithelial dysplasia with increased proliferation and apoptosis levels, as well as increased EpCAM expression and increased number of ALDH1+ epitheliocytes and stromal cells play a key role in the progression of conventional adenomas of the distal colon. Epithelial dysplasia with increased proliferation and apoptosis levels plays a key role in the progression of serrated lesions of the distal colon, augmented by the increased number of microvessels in hyperplastic polyps exclusively. It was shown that high-grade conventional adenomas of the distal colon differ from G1 colorectal adenocarcinoma by significantly lower p53, VEGF-A, CD44 expression indexes, as well as significantly lower ALDH1 expression by stromal cells; serrated lesions differ by significantly lower Ki-67, p53, VEGF-A, VEGFR-2 expression indexes, as well as significantly lower CD44 and ALDH1 expression by stromal cells. During the colorectal adenocarcinoma progression from the Ist up to the IVth stage, transcriptional activities of KRAS and TP53 genes increase, whereas transcriptional activity of Ki-67 gene decreases, immunohistochemical p53 and Ki-67 expression indexes change accordingly. During the progression, transcriptional activity of CDH1 and E-cadherin expression level decrease, while transcriptional activity of CTNNB1 and □-catenin expression level keep elevated. At the same time, indicators of epithelial-mesenchymal transformation appear: CK-20 expression level decreases, vimentin and □-SMA expression levels increase. During the colorectal adenocarcinoma progression from the Ist up to the IInd stage, MUC1, VEGF-A, VEGFR-2, CD44 expression levels increase, as well as ALDH1 expression by stromal cells, whereas MUC2 and MUC4 expression levels decrease. The colorectal adenocarcinoma progression from the IInd up to the IIIrd stage differs by the elevation of Cdx-2 and EPCAM expression levels, while the progression from the IIIrd up to the IVth stage differs by the elevation of EPCAM expression level and ALDH1 expression level by both cancer cells and stromal cells. Metastatic colorectal adenocarcinoma differs from non-metastatic one by significantly higher mRNA KRAS, mRNA TP53 and p53, VEGF-A and VEGFR-2, vimentin, □-SMA, MUC1, EpCAM, CD44 expression levels, as well as higher ALDH1 expression by stromal cells; and by significantly lower mRNA Ki-67 and Ki-67, E-

cadherin and CK-20, MUC2 and MUC4 expression levels.

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. Туманський Валерій Олексійович
2. Tumanskyi Valerii Oleksiiovych

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

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Туманський Валерій Олексійович
2. Tumanskyi Valerii Oleksiiovych

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

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Яковцова Ірина Іванівна

2. Yakovtsova Iryna Ivanivna

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

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гичка Сергій Григорович

2. Hychka Serhii Hryhorovych

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

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шпонька Ігор Станіславович

2. Shponka Ihor Stanislavovych

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

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради — Туманський Валерій Олексійович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні — Ганчева Ольга Вікторівна

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності — Юрченко Т.А.