

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0519U000437

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 07-06-2019

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ганусевич Ірина Іванівна

2. Ganusevych Iryna I.

Кваліфікація: к. б. н., 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор наук

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 14.01.07

Назва наукової спеціальності: Онкологія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 29-05-2019

Спеціальність за освітою: біолог

Місце роботи здобувача: Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

Код за ЄДРПОУ: 05416946

Місцезнаходження: вул. Васильківська 45, м. Київ, Київська обл., 03022, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 26.155.01

Повне найменування юридичної особи: Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

Код за ЄДРПОУ: 05416946

Місцезнаходження: вул. Васильківська 45, м. Київ, Київська обл., 03022, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

Код за ЄДРПОУ: 05416946

Місцезнаходження: вул. Васильківська 45, м. Київ, Київська обл., 03022, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.29.49

Тема дисертації:

1. Желатинази як редокс-залежні маркери метастазування та молекули-мішені протипухлинної терапії
2. Gelatinases as redox-dependent metastasis markers and target molecules for antitumor therapy

Реферат:

1. У дисертації представлено обґрунтування вирішення актуальної проблеми онкології – з'ясуванню редокс-залежних закономірностей активації желатиназ (ММП-2 та ММП-9) при пухлинній прогресії та визначенню доцільності їх використання в якості мішеней цілеспрямованої протипухлинної терапії та маркерів метастазування при мінімальній залишковій хворобі (МЗХ). Виявлено редокс-залежну активацію ММП-2 та -9 внаслідок формування внутрішньоклітинної гіпоксії в клітинах пухлин шлунка, прямої кишки, молочної залози: підвищення рівней супероксидних радикалів (СР) та NO спричинює достовірне посилення активації латентних форм ММП-2 та -9 (в 2 рази; $p < 0,05$), що вказує на редокс-опосередкований механізм їх регуляції. Вперше на щурах з карциномою Герена показано, що клітини пухлини спричинюють редокс-залежну активацію ММП-2 та -9 (в 14 та 5 разів відповідно; $p < 0,05$) в клітинах КМ, яка формує сприятливе метастатичне мікрооточення. Наведені результати становлять підґрунтя для визначення ризику раннього

метастазування у хворих категорії M0. Доведена доцільність корекції активності ММП-2 та -9 шляхом регулювання швидкості генерування СР з метою гальмування пухлинної прогресії. Встановлено, що редокс-залежне інгібування активності желатиназ в карциномі легені Льюїс, яке відбувається під дією редокс-активних сполук (комплекс кобальту (III) АС-30 та антиоксидант СоQ10), спричинює достовірний протипухлинний та антиметастатичний ефекти. Виявлено, що введення хворим на РПК II – III стадії антикоагулянта фраксипарина призводить до достовірного зниження швидкості генерування СР нейтрофілами та сумарної активності желатиназ сироватки крові (в 1,6 та 2 рази відповідно; $p < 0,05$) та покращує загальну трирічну виживаність пацієнтів на 33% у порівнянні з такими, в схеми лікування яких не був включений фраксипарин. Виявлено зв'язки активності желатиназ КМ та тромбоцитів крові із дисемінацією пухлинних клітин у КМ, що вказує на їх участь у формуванні МЗХ при РШ: за відсутності ДПК у хворих категорії M0 активність ММП-2 у КМ в 3 рази, а ММП-9 в тромбоцитах крові в 1,7 рази нижча ($p < 0,05$) від такої за наявності ДПК у КМ. Обґрунтовано доцільність використання желатиназ в якості маркерів перебігу МЗХ при РШ. Показано, що при високій активності ММП-2 ($> 2,8$ у.о.) в КМ та ММП-9 (> 80 у.о.) в тромбоцитах крові тривалість життя хворих на РШ достовірно менша ($p = 0,016$ та $p = 0,023$ відповідно), ніж при низьких її показниках ($< 2,8$ у.о. та < 80 у.о. відповідно).

2. Dissertation presents basis for the solution of actual oncology problem - to find out the redox-dependent patterns of gelatinases (MMP-2 and MMP-9) activation during tumor progression and to determine feasibility of their use as target of targeted antitumor therapy and as markers of metastasis in patients with minimal residual disease (MRD). It was discovered that redox-dependent MMP-2 and -9 activation is regulated by formation of intracellular hypoxia in tumor cells of the stomach, rectum and mammary gland: increased levels of the superoxide radicals (SR) and NO cause a significant increase activation of the latent forms of MMP-2 and -9 (2 times, $p < 0.05$), that demonstrate redox-mediated mechanism of their regulation. For the first time in rats with Guerin's carcinoma, it was shown that tumor cells induce redox-dependent MMP-2 and -9 activation (14 and 5 times respectively; $p < 0.05$) in cells of the bone marrow, which forms a favorable metastatic microenvironment. These findings could have important implications for determining risk of early metastasis in patients with M0. It was proved that there is feasibility to adjust the MMP-2 and -9 activity by regulation of SR generation in order to inhibit tumor progression. It was found that redox-dependent inhibition of gelatinase activity by redox-active compounds (cobalt (III) complex AC-30 and antioxidant CoQ10) in Lewis lung carcinoma results in significant antitumor and anti-metastatic effects. It was found that the anticoagulant fraxiparine administration in patients with stage II and III rectal cancer leads to significant decrease SR generation levels in neutrophils and gelatinases total activity in blood serum (1.6 and 2 times, respectively, $p < 0.05$) and improves the overall three-year survival of patients of 33% compared to none fraxiparine group. It was found that there is a relationship between bone marrow and blood platelets gelatinases activity - on the one side and disseminated tumor cells in bone marrow - on the other. This indicates that disseminated tumor cells in bone marrow take part in the formation of MRD in patients with gastric cancer: in the absence of disseminated tumor cells in M0 patients MMP-2 activity in bone marrow are 3 times, and MMP-9 in blood platelets - 1.7 times lower ($p < 0.05$) than in the presence of disseminated tumor cells in the bone marrow. The expediency of gelatinases use as markers of MRD in gastric cancer was substantiated. The life expectancy of patients with gastric cancer with high MMP-2 (> 2.8 relative units (r.u.)) and MMP-9 (> 80 r.u.) activity levels in bone marrow and blood platelets respectively was significantly lower ($p = 0.016$ and $p = 0.023$ respectively) compared to their lower levels (< 2.8 r.u. and 80 r.u. respectively).

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. Бурлака Анатолій Павлович

2. Burlaka Anatoliy P.

Кваліфікація: д. б. н., 14.01.07

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. Бурлака Анатолій Павлович

2. Burlaka Anatoliy P.

Кваліфікація: д. б. н., 14.01.07

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. Орел Валерій Еммануїлович
2. Orel Valeriy E.

Кваліфікація: д. б. н., 14.01.07

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. Чешук Валерій Євгенович
2. Cheshuk Valeriy E.

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.07

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. Рибальченко Володимир Корнійович
2. Rybalchenko Volodymyr K.

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.13

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**

Чехун Василь Федорович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Чехун Василь Федорович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Реєстратор

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Т.А.