Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0419U002968

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 18-06-2019

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ткач Ірина Романівна

2. Tkach Iryna R.

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 03.00.15

Назва наукової спеціальності: Генетика

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 31-05-2019

Спеціальність за освітою: 091 "Біологія. Генетика"

Місце роботи здобувача: Державна установа "Інститут спадкової патології НАМН України "

Код за ЄДРПОУ: 02012065

Місцезнаходження: вул. Лисенка, 31-а, м. Львів, Львівська обл., 79001, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 26.562.02

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 04837835

Місцезнаходження: вул. Юрія Іллєнка, 53, м. Київ, Київська обл., 04050, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут спадкової патології НАМН України "

Код за ЄДРПОУ: 02012065

Місцезнаходження: вул. Лисенка, 31-а, м. Львів, Львівська обл., 79001, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 34.23

Тема дисертації:

1. Особливості хромосомного статусу при ранніх репродуктивних втратах у людини

2. Peculiarities of chromosomal status in early reproductive loss in humans

Реферат/анотація:

1. Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей каріотипу та теломерних ділянок хромосом при ранніх репродуктивних втратах (РРВ) у людини. Вихідна концепція роботи ґрунтувалася на припущені, що дефіцит теломерної ДНК може бути задіяний у комплексному механізмі втрати вагітності на ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку людини, особливо при наявності аномального каріотипу у зародка. Вперше у матеріалі РРВ від жінок західного регіону України (760 зразків) вивчили частоту та спектр аномалій каріотипу шляхом комплексного застосування стандартного цитогенетичного та молекулярно-цитогенетичного (iFISH) методів аналізу препаратів, отриманих «прямим» способом з некультивованих ворсин хоріону. Аномалії каріотипу встановили у 39.3% випадків. Геномні та чисельні хромосомні зміни спостерігали із наступною частотою у порядку спадання: аутосомні анеуплоїдії – 48.5% (а саме: трисомія хромосоми 16 (21.1%), анеуплоїдія хромосоми 15 (9.4%), трисомія хромосоми 22 (6.4%) та трисомія хромосоми 21 (6.0%)), поліплоїдії

– 29.1% (переважала триплоїдія – 26.1%), гоносомні анеуплоїдії – 22.4% (з них 21.1% – моносомія X). Частка летальної в пренатальному періоді розвитку людини трисомії хромосоми 16 вірогідно (P<0.025) зменшувалась зі зростанням гестаційного терміну втрачених вагітностей. Частка хромосомних аномалій, які зустрічаються в постнатальному періоді, зокрема, гоносомної моносомії та трисомії хромосоми 21, позитивно корелює із зростанням терміну втрати вагітності. Частка аномалій каріотипу не відрізнялась у матеріалі спорадичних та навикових репродуктивних втрат – 39.9% та 38.2% відповідно. Загальна частота встановлених порушень каріотипу вірогідно не відрізняється у матеріалі втрачених вагітностей жінок різного віку (< 35-ти років та ≥35-ти років) (P>0.05), проте внесок різних відхилень каріотипу РРВ залежить від віку жінки, а саме, з віком вірогідно зростає частка анеуплоїдій за рахунок аутосомних трисомій (P <0.0001) та зменшується внесок поліплоїдій (P <0.005) та гоносомних моносомій (P <0.005). Аналіз частоти основних аномалій каріотипу єдиної втраченої вагітності (група II) показав, що з віком вірогідно збільшується частка анеуплоїдій (P <0.025) завдяки аутосомним трисоміям (P <0.0001) та зменшується частка поліплоїдій (χ^2=5.974, P <0.025). Аналогічна тенденція встановлена і при аналізі спорадичної втрати вагітності (група III) – частка анеуплоїдій збільшується (P <0.05) завдяки аутосомним трисоміям (P <0.005) та зменшується частка поліплоїдій (P <0.05), та навиковому невиношуванні вагітності (група I) (P <0.05 для анеуплоїдій; P <0.005 для аутосомних трисомій; P <0.05 для поліплоїдій). Вперше розглядалися довжини теломерних ділянок хромосом у плода 5-12 тижнів внутрішньоутробного розвитку - як провокативний фактор репродуктивних втрат у людини. Визначення відносної довжини теломер (Relative Telomere Length, RTL) проводили за допомогою ПЦР з детекцією флюоресценції в реальному часі (RT-PCR). Встановлено статистично значущу відмінність досліджуваного показника RTL залежно від наявності чи відсутності аномалій каріотипу у матеріалі РРВ (0.29±0.03 у разі анеуплоїдії+триплоїдії проти 0.64±0.12 при еуплоїдії, P=0.0015). При цьому суттєвої різниці у відносній довжини теломер при окремих типах хромосомної патології не відмічено (0.36±0.12, 0.26±0.03, 0.28±0.04, 0.27± 0.02 для моносомії X, трисомії 21, трисомії 16 і триплоїдії відповідно, P>0.05). Показано значущу відмінність показників відносної довжини теломер між еуплоїдними зразками репродуктивних втрат та артифіційних абортів (0.64±0.12 і 1.17±0.14 відповідно, P=0.006). Обговорено можливу роль вкорочення довжини теломер у механізмах елімінації зародків на ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку.

2. The thesis is devoted to the study of karyotype peculiarities and telomeres areas of chromosomes at early reproductive losses (ERL) in humans. The initial concept of work was based on the assumption that the deficiency of telomeric DNA can be involved in the complex mechanism of pregnancy loss in the early stages of intrauterine development of a human, especially at the presence of an abnormal embryo karyotype. The frequency and spectrum of karyotype anomalies of the material of early reproductive losses of the western region of Ukraine (760 samples) have been investigated for the first time through the integrated application of the standard cytogenetic and iFISH methods for analysis the preparations, obtained by the "direct" method from uncultured chorionic villi. Karyotype abnormalities were found in 39.3% of cases. Genomic and numerical chromosomal abnormalities were observed with the following frequency in descending order: autosomal aneuploidy - 48.5%, polyploidy - 29.1%: prevailed triploidy- 26.1%, gonosomal aneuploidy - 22.4%: prevailed monosomy X - 21.1%. The results of our research showed that the dominant autosomal numerical anomalies were trisomy 16 - 21.1%, aneuploidy 15 - 9.4%, trisomy 22 - 6.4% and trisomy 21 - 6.0% in decreasing order. There was a tendency to a slight increase in the karyotype abnormalities in the material of pregnancies lost at 6-10 w.o.g. - 41.5% compared to at <6 w.o.g. (35.5%) and 11-14 w.o.g. (35.9%) . The part of karyotype abnormalities didn't differ in the material of sporadic (39.9%) and recurrent pregnancy losses (RPL) (38.2%). The contribution of genomic abnormalities in the material of lost pregnancies was higher in groups I (RPL in anamnesis) and II (single lost pregnancy) — 32.6% and 31.7%, respectively, and less in group III (sporadic pregnancy loss (SPL)) — 21.4%. The reverse trend was observed relative to the proportion of monosomy X, which was higher in group III - 25.0% compared with the indicator in group I (18.7%) and II (20.7%). Therefore, the frequency of genomic and chromosomal abnormalities in the material of ERL in women age <35 and ≥35years was analyzed. The overall frequency of identified karyotype abnormalities is not significantly different in the material of EPL of women of different ages (P>0.05), however, the contribution of

karyotype abnormalities in ERL depends on the age of a woman, namely, with age significantly increases the proportion of aneuploidy due to autosomal trisomies (P <0.0001) and decreases the contribution of polyploidy (P <0.005) and monosomy X (P <0.005). Analysis of the frequency of the main abnormalities of the karyotype of a single lost pregnancy showed that the proportion of aneuploidy increases significantly with age (P <0.025) due to autosomal trisomies (P <0.0001) and decreases the proportion of polyploidies (P <0.025). A similar trend has been established in the analysis of SPL – the proportion of aneuploidies increases (P <0.05) due to autosomal trisomies (P <0.005) and decreases the proportion of polyploidies (P <0.05), and RPL (P <0.05 for aneuploidies; P <0.005 for autosomal trisomies; P <0.05 for polyploidies). Consequently, regardless the reproductive history, the frequency of autosomal trisomies increases and the genomic anomalies decrease in the material of ERL from women after 35 years. The lengths of telomere areas of chromosomes in a fetus of 5–12 weeks of intrauterine development have been investigated for the first time as a provocative factor of reproductive loss in humans. The relative telomere length in DNA isolated from samples of chorionic villi from lost pregnancies and induced abortions of 5-12 weeks gestation have been studied. Determination of relative length of telomeres (RTL) was performed using PCR with RT-PCR. Our results showed with a high degree of probability (P=0.000001) that ERL is characterized by short telomeres compared with induced abortions(IA). Information about telomere length in combination with the particularities of the karyotype in the post-implantation terms of intrauterine development is absent. Therefore, it seemed expedient to analyze the obtained indicators of the RTL depending on the presence/absence of chromosomal abnormalities in the examined material. Selected samples of the chorionic villi reproductive loss were characterized by the following karyotype: euploidy – 32 cases; triploidy – 13 cases; trisomy 16 – 13 cases; trisomy 21 – 10 cases; monosomy X – 12 cases, and IA – only with euploid karyotype. Established significant difference of RTL in material of ERL - (aneuploid: 0.29±0.03 and euploid: 0.64±0.12, P=0.0015 respectively). The results showed no significant variation in RTL among the various aneuploid groups. Detected significant difference in RTL between euploid ERL and IA (P=0.006). The obtained results allow us to assume that the process of telomere shortening is involved into the complex mechanism that leads to the early death of embryo.

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. Гулеюк Наталія Любомирівна

2. Huleyuk Nataliya L.

Кваліфікація: к. б. н., 03.00.15

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. Ніколенко Маргарита Іванівна
2. Nikolenko Margaryta I.

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.15

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. Тавокіна Любов Василівна
2. Tavokina Lyubov V.

Кваліфікація: к. б. н.

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 Пілінська Марія Андріївна

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Пілінська Марія Андріївна

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності



Юрченко Т.А.