Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Image not found or type unknow

Державний обліковий номер: 0419U002955

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 15-06-2019

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Полубень Лариса Олександрівна

2. Poluben Larysa O.

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 03.00.15

Назва наукової спеціальності: Генетика

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 30-05-2019

Спеціальність за освітою: 222 "Лікувальна справа"

Місце роботи здобувача: 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

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 "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

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 34.23

Тема дисертації:

1. "Молекулярно-генетичні особливості Ph-негативних мієлопроліферативних неоплазій у осіб, які зазнали впливу чинників аварії на Чорнобильській АЕС".

2. "Molecular Genetic Features of Ph-negative Myeloproliferative Neoplasms in patients exposed to ionizing radiation due to Chernobyl nuclear accident".

Реферат/анотація:

1. Дисертація присвячена дослідженню молекулярно-генетичних особливостей хронічних Ph-негативних мієлопроліферативних неоплазій (МПН) у осіб, які зазнали впливу чинників аварії на Чорнобильській АЕС. При вивченні основних мутацій JAK2, MPL та CALR, за допомогою ПЛР в реальному часі та Сангерівського секвенування, встановлено, що при радіаційно-асоційованих МПН - більше випадків, негативних за цими мутаціями, нижча частота JAK2 V617F та вища частота мутацій CALR 1-го типу, ніж при спонтанних МПН. Було показано, що мутації JAK2 асоціювалися із вищими кількістю еритроцитів, рівнем гемоглобіну та гематокриту, а мутації гена CALR - із вищою кількістю тромбоцитів. Додаткові варіанти нуклеотидних послідовностей та зміни збалансованості геному були вивчені у хворих на радіаційно-асоційовані та

спонтанні МПН за допомогою повноекзомного та мішеневого секвенування, а також гібридизації геномної ДНК до оліго- та однонуклеотидних проб. Було ідентифіковано широкий спектр геномних змін при радіаційно-асоційованих та спонтанних МПН, позитивних за однією із основних мутацій JAK2, MPL та CALR та негативних за ними. Хворі на радіаційно-асоційовані та спонтанні МПН не відрізнялись між собою за частотами змін збалансованості в геномі. Значна кількість варіантів була визначена у генах, які були спільними як при радіаційно-асоційованих, так і спонтанних МПН, однак деякі зміни були ідентифіковані виключно у групі хворих на радіаційно-асоційовані МПН, негативних за основними мутаціями JAK2, MPL та CALR. Серед них - варіанти у поєднанні із втратою копій відповідних ділянок геному (EZH2 D659G на 7q36.1 та SUZ12 V71M на 17q11.2) та непов'язаною із кількістю копій втратою гетерозиготності в геномі (ATM S1691R на 11q22.3), які потенційно залучені до розвитку МПН. Були визначенні варіанти нуклеотидних послідовностей, виникнення яких потенційно передувало розвитку МПН та вірогідно було пов'язане із дією ІР в анамнезі. Встановлено, що порушення транскрипції ДНК та епігенетичного регулювання, додатково до канонічного патогенетичного шляху, відіграє ключове значення у розвитку та еволюції радіаційно-асоційованих МПН. На підставі отриманих результатів було створено панель мішенвого секвенування із включенням 309 генів, потенційно залучених до розвитку та еволюції МПН, запропоновано перелік генів для включення їх у сучасні критерії діагностики хворих на МПН, негативних за основними мутаціями генів JAK2, MPL та CALR, в Україні, а також рекомендовано перелік генів до першочергово дослідження у хворих на радіаційно-асоційовані МПН, негативних за основними мутаціями генів JAK2, MPL та CALR.

2. The dissertation is devoted to the study of the molecular genetic features of chronic Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) in patients exposed to ionizing radiation (IR) due to the Chernobyl nuclear accident. JAK2, MPL and CALR gene mutations were detected using real-time PCR and Sanger sequencing. It was found that more cases negative for the usual mutations of the driver genes (JAK2, MPL and CALR), lower rate of JAK2 V617F and higher rate of CALR 1-like type mutation were among IR-exposed MPN patients in comparison to unexposed MPN patients. It was shown that JAK2 mutations were associated with a higher erythrocyte count, hemoglobin and hematocrit levels, and CALR gene mutations were associated with a higher platelet count. Additional sequence variants and genomic alterations were examined in IR-exposed and unexposed MPN by whole exome and targeted sequencing, and high-density oligo-SNP microarray platform. A wide spectrum of genomic alterations was identified in IR-exposed and unexposed MPN patients, positive for one of usual mutations of driver genes or negative for them. IR-exposed and unexposed MPN patients did not differ regarding frequencies of genomic imbalances types. Significant number of variants were detected in genes which were common for IR-exposed and unexposed MPN patients, however several alterations were identified exclusively to IR-exposed MPN patients negative for usual mutations of driver genes. Among these variants, EZH2 D659G at 7q36.1 and SUZ12 V71M at 17q11.2 with copy number losses and ATM S1691R at 11q22. 3 with copy-neutral loss of heterozygosity that might be involved in MPN development. There were identified sequence variants which might predispose the MPN development and be related to the IR exposure. Obtained data indicate the contribution of impaired DNA transcription and epigenetic regulation to MPN development in IR-exposed subset of patients in addition to the canonical pathway. On the basis of the results we designed a targeted sequencing panel including 309 MPN-related genes, proposed a list of genes for integration in the current diagnostic criteria of MPN, negative for JAK2, MPL and CALR gene mutations, in Ukraine, and recommended a list of genes for the first priority detection in IR-exposed MPN patients, negative for JAK2, MPL and CALR gene mutations.

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 Сергій Вікторович
2. Klymenko Sergyi V.

Кваліфікація: д. мед. н.

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. Акопян Гаяне Рубенівна
2. Akopian Gayane R.

Кваліфікація: д. мед. 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. Телегєєв Геннадій Дмитрович
2. Telegeev Gennadiy D.

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.03

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.