

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U002751

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 25-07-2024

Статус: Наказ про видачу диплома

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Тимошенко Андрій Вячеславович

2. Andrii Tymoshenko

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-1046-4012

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: онкологія

Дата захисту: 26-09-2024

Спеціальність за освітою: лікувальна справа

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

Кавецького Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05416946

Місцезнаходження: вул. Васильківська, буд. 45, Київ, 03022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

### **III. Відомості про організацію, де відбувся захист**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** ДФ 26.155.007

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05416946

**Місцезнаходження:** вул. Васильківська, буд. 45, Київ, 03022, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

### **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 Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05416946

**Місцезнаходження:** вул. Васильківська, буд. 45, Київ, 03022, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 76.29.49

**Тема дисертації:**

1. Підвищення ефективності ранньої діагностики метастазів у кістки скелету при раку передміхурової залози
2. Improving the efficiency of early diagnosis of metastases in the bones of the skeleton in prostate cancer

**Реферат:**

1. Метою роботи була ідентифікація пухлинно-асоційованих та циркулюючих біомаркерів для оцінки ризику прогресії раку передміхурової залози (РМЗ) та ранньої діагностики метастазів у кістки скелету (КМ). При виконанні досліджень були використанні наступні спеціальні інструменти та апаратура: загально-клінічні, лабораторні (молекулярно-біологічні, метод полімеразно-ланцюгової реакції (для аналізу показників мікроРНК для зворотної транскрипції використовували готовий набір «TaqMan™ MicroRNA Reverse Transcription Kit» (Applied Biosystems, USA)), променеві (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, остеосцинтиграфія), патоморфологічні (гістологічне (світловий мікроскопу PrimoStar (Carl Zeiss, Німеччина)) та імуногістохімічне дослідження первинної пухлини), методи оцінки якості життя хворих (шкала SF-36), методи статистичної обробки результатів за допомогою програми GraphPad Prism v.8.0 (GraphPad Software Inc., USA). В ході виконання роботи було ідентифіковано клініко-патологічні та

молекулярно-біологічні ознаки РПЗ, що асоціюються із ризиком прогресії та розвитком метастазів у кістки скелету. З'ясовано, що високий рівень експресії OPN та ON ( $> 200$  балів H-Score) у тканині РПЗ за наявності метаболічного синдрому (МС) асоціюється зі зниженням показників безрецидивної виживаності хворих на 28% ( $p < 0,05$ ), у яких було діагностовано розвиток КМ. Встановлено зв'язок показників експресії мікроРНК, що беруть участь у регуляції OPN та ON, зі ступенем злоякісності РПЗ. Виявлено існування прямих кореляційних залежностей між рівнем циркулюючої мікроРНК-29b та категоріями T та N ( $r = 0,65$  та  $r = 0,59$  відповідно) за TNM-класифікацією, а також Grade Group ( $r = 0,58$ ). Встановлено обернену кореляцію між експресією мікроРНК-181a у сироватці крові хворих та Grade Group ( $r = -0,55$ ). Вперше доведено, що наявність МС асоціюється з високим рівнем експресії мікроРНК-29b на тлі зниження рівня експресії мікроРНК-181a. Визначено, що у хворих на РПЗ, у яких діагностовано МС, з профілем експресії мікроРНК-29b та -181  $> 1,5$  у.о. та  $< 3$  у.о. метастази у кістки розвиваються на 32% частіше, ніж у пацієнтів з показниками мікроРНК-29b та -181  $< 1,5$  у.о. та  $> 3,5$  у.о., відповідно. Наукова новизна роботи: вперше на підставі дослідження клініко-лабораторних показників та клініко-патологічних особливостей пухлинного процесу доведено, що метаболічні порушення є ключовою детермінантою прогресії РПЗ, що обумовлює ризик віддаленого метастазування у кісткову тканину. З'ясовано, що розвиток кісткових метастазів РПЗ за наявності МС асоціюється з високим рівнем загального ПСА, лужної фосфатази та кальцію у сироватці крові хворих. Ефективність впровадження: теоретичні та практичні результати дисертаційного дослідження впроваджено у практику в провідних закладах України: ДНП «Національний інститут раку» МОЗ України, КНП «Міська клінічна лікарня №10» Одеської міської ради, Львівський Національний медичний університет ім. Данила Галицького, КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради, КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» Тернопільської обласної ради.

2. The aim of thesis was identify tumor-associated and circulating biomarkers for the assessment of the risk of PCa progression and early diagnosis of skeletal bone metastases (BM). To perform the work were used special tools and equipment: general clinical, laboratory (molecular biological, polymerase chain reaction method (to analyze microRNA indicators for reverse transcription, a ready-made TaqMan™ MicroRNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, USA) was used), radiation (computed tomography, magnetic resonance imaging, osteoscintigraphy), pathomorphological (histological (PrimoStar light microscope (Carl Zeiss, Germany)) and immunohistochemical examination of the primary tumor), methods of assessing the quality of life of patients (SF-36 scale), methods of statistical processing of results using GraphPad Prism v.8.0 (GraphPad Software Inc., USA). In the course of the work, it was identified the clinicopathological and molecular biological signs of PCa associated with the risk of progression and development of metastases to skeletal bones were identified. It was found that a high level of OPN and ON expression ( $> 200$  H-Score points) in the tissue of the prostate in the presence of metabolic syndrome (MS) is associated with a 28% ( $p < 0.05$ ) decrease in the progression-free survival of patients diagnosed with BM. The relationship between the expression of microRNAs involved in the regulation of OPN and ON and the degree of PCa malignancy was established. The existence of direct correlations between the level of circulating microRNA-29b and the categories T and N ( $r = 0.65$  and  $r = 0.59$ , respectively) according to TNM classification, as well as Grade Group ( $r = 0.58$ ) was revealed. An inverse correlation was found between the expression of microRNA-181a in the patients' serum and Grade Group ( $r = -0.55$ ). For the first time it was proved that the presence of MS is associated with a high level of microRNA-29b expression against the background of a decrease in the expression of microRNA-181a. It has been determined that patients with PCa diagnosed with MS, with a microRNA-29b and -181 expression profile  $> 1.5$  units and  $< 3$  units, develop bone metastases 32% more often than patients with microRNA-29b and -181  $< 1.5$  units and  $> 3.5$  units, respectively. Scientific novelty: for the first time, based on the study of clinical and laboratory parameters and clinical and pathological features of the tumor process, it was proved that metabolic disorders are a key determinant of PCa progression, which determines the risk of distant metastasis to bone tissue. It has been found that the development of bone metastases of PCa in the presence of MS is associated with high levels of total PSA, alkaline phosphatase and calcium in the serum of patients. Effectiveness of implementation: theoretical and practical results of the dissertation research were put into practice in the leading institutions of Ukraine: SNE "National Cancer Institute" of the Ministry of Health of

Ukraine, MNE "City Clinical Hospital No. 10" of Odesa City Council, Lviv National Medical University named after Danylo Halutskyi, ME "Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I.I. Mechnikov" of the Dnipropetrovsk Regional Council, MNE "Ternopil Regional Clinical Oncological Dispansary" of the Ternopil Regional Council.

### **Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:** Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

**Підсумки дослідження:** Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

### **Публікації:**

- Taras Zadvorny, Natalia Lukianova, Tetiana Borikun, Andrii Tymoshenko, Oleksandr Mushii, Olena Voronina, Iurii Vitruk, Eduard Stakhovskyi, Vasyi Chekhun. Mast cells as a tumor microenvironment factor associated with the aggressiveness of prostate cancer. *Neoplasma* 2022; 69(6): 1490–1498. // А
- Lukianova N., Zadvornyi T., Borikun T., Mushii O., Pavlova A., Tymoshenko A., Stakhovsky E., Vitruk Yu., Chekhun V. Significance of osteopontin for predicting aggressiveness of prostate cancer. *Exp Oncol* 2023; 45(3):312-321. // А
- А.В. Тимошенко. Особливості впливу метаболічного синдрому на агресивність перебігу раку передміхурової залози. *Клінічна онкологія*. 2023, Т. 13, No 2 (50): 1–4. // Б
- Е.О. Стаховський, А.В. Тимошенко, В.Ф. Чехун. Особливості впливу метаболічного синдрому на якість та тривалість життя хворих з раком передміхурової залози та розвитком кісткових метастазів. *Онкологія*. 2024, Т. 26, №1: 61-66. // Б
- Т.В. Задворний, Н.Ю. Лук'янова, Т.В. Борікун, А.В. Тимошенко, О.В. Кашуба, Е.О. Стаховський, Ю.В. Вітрук, О.М. Мушій, Л.М. Ковалевська, В.Ф. Чехун. Особливості експресії матрицелюлярних генів (остеопонтину та остео- нектину) у доброякісних та злоякісних новоутвореннях передміхурової залози. *Онкологія*. 2023, Т. 25, №1:47-54. // Б
- А.Тимошенко, В. Мед, О. Войленко, Ю. Вітрук, О. Стаховський, О. Кононенко, М. Пікуль, Б. Гречко, М. Кротевич, Е. Стаховський. Клініко-морфологічні особливості діагностики кісткових метастазів у хворих на рак передміхурової залози. *Онкологія*. 2023, Т 25, №1:63-68. // Б
- Е.О. Стаховський, А.В. Тимошенко, О.А. Войленко, Ю.В. Вітрук, О.А. Кононенко, В.Ф. Чехун. Метаболічний синдром як чинник прогресування раку передміхурової залози. *Онкологія*. 2021, Т 23, №3:144-148.

**Наукова (науково-технічна) продукція:** методи, теорії, гіпотези

**Соціально-економічна спрямованість:** поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

### **Охоронні документи на ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впроваджено

**Зв'язок з науковими темами:** 0118U005468, 0122U002081

## **VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

### **Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Чехун Василь Федорович

2. Vasyl Chekhun

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, член-кор. НАН України, 14.01.07

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-1024-3703

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05416946

**Місцезнаходження:** вул. Васильківська, буд. 45, Київ, 03022, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

## VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Голотюк Володимир Володимирович

2. Volodymyr Holotiuk

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.01.07

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-4798-6893

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Івано-Франківський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010758

**Місцезнаходження:** вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Сакало Анатолій Валерійович

2. Anatolii Sakalo

**Кваліфікація:** д. мед. н., 14.01.06

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-5957-2562

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Державна установа "Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова Національної академії медичних наук України"

**Код за ЄДРПОУ:** 02011918

**Місцезнаходження:** вул. В. Винниченка, буд. 9-а, Київ, 04053, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія медичних наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

### **Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Коноваленко Володимир Федорович

2. Volodymyr Konovalenko

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.01.07

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-7486-3835

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05416946

**Місцезнаходження:** вул. Васильківська, буд. 45, Київ, 03022, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Федосова Наталія Іванівна

2. Natalia Fedosova

**Кваліфікація:** к. б. н., с.д., 14.01.07

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0009-0007-7228-5286

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05416946

**Місцезнаходження:** вул. Васильківська, буд. 45, Київ, 03022, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

## **VIII. Заключні відомості**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Думанський Юрій Васильович

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

Думанський Юрій Васильович

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

Маковецька Людмила Ігорівна

**Реєстратор**

УкрІНТЕІ

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна