

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0822U100844

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 22-06-2022

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**



## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

- Осадчук Юлія Сергіївна
- Osadchuk Yuliia Serhiivna

**Кваліфікація:**

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Вид дисертації:** доктор філософії

**Шифр наукової спеціальності:** 222

**Назва наукової спеціальності:** Медицина

**Галузь / галузі знань:**

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Не застосовується

**Дата захисту:** 21-06-2022

**Спеціальність за освітою:** Лікувальна справа

**Місце роботи здобувача:** Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**Код за ЄДРПОУ:** 02010787

**Місцезнаходження:** бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, м. Київ, 01601, Україна

**Форма власності:**

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

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Не застосовується

### **III. Відомості про дисертацію**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** ДФ 26.003.075

**Повне найменування юридичної особи:** Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**Код за ЄДРПОУ:** 02010787

**Місцезнаходження:** бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, м. Київ, 01601, Україна

**Форма власності:**

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

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Не застосовується

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

**Повне найменування юридичної особи:** Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**Код за ЄДРПОУ:** 02010787

**Місцезнаходження:** бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, м. Київ, 01601, Україна

**Форма власності:**

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

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Не застосовується

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:**

**Коди тематичних рубрик:** 34.15.43, 34.19, 34.39

**Тема дисертації:**

1. Морфо-функціональні зміни вентромедіального ядра гіпоталамуса за умов експериментального цукрового діабету 2 типу і його корекції
2. Morpho-functional changes of the ventromedial nucleus of hypothalamus under the condition of experimental type 2 diabetes mellitus and after its correction

**Реферат:**

1. Дисертація присвячена вирішенню актуального наукового завдання сучасної нейробіології вивченню морфо-функціональних змін у нейронах та нейроглії вентромедіального ядра гіпоталамусу щурів із експериментальною моделлю цукрового діабету 2 типу, зокрема стресу ендоплазматичного ретикулуму нейронів, нейрогліозу, апоптозу й аутофагії нейронів та впливу комбінованого введення метформіну і натрію пропіонату на вказані процеси для подальшої перспективи розробки фармакологічних схем нейропротекції

на тлі діабетичної енцефалопатії. Ожиріння, метаболічний синдром (МС) та цукровий діабет 2 типу (ЦД2), визнані актуальною проблемою здоров'я населення у 21 столітті. Генетичні та молекулярні фактори, вплив середовища, харчування, поведінки, способу життя сприяють поглибленню МС до ЦД2 і розвитку ряду ускладнень, зокрема діабетичної нейропатії, енцефалопатії, що суттєво знижує якість життя пацієнтів, призводить до драматичних наслідків [104, 34, 15, 54]. Однак патогенетичні ланки пошкодження нейронів під впливом комбінованого порушення глюкозного та ліпідного гомеостазу залишаються не вивченими [21, 29]. Дослідження на тваринних моделях відкривають шлях до аналізу внутрішньоклітинних механізмів мозкової регуляції гомеостазу, перш за все гіпоталамічних структур, надають можливість досліджувати порушення центральної ланки на тлі несприятливого впливу ЦД2, і також окреслюють напрямки нових варіантів лікування [87]. Центром регуляції обміну речовин організму є гіпоталамус [50, 56, 62]. Головними структурами які визначають центральні механізми регуляції рівня глюкози та ліпідів для забезпечення енергетичного балансу відповідно потреб організму є нейрони: вентромедіального (VMH), латерального та аркуатного ядер. Дизрегуляція функцій гіпоталамічних ядер призводить до порушення метаболізму глюкози та розвитку ЦД2. Причиною вважають запалення нервової тканини низького ступеня, яке розповсюджується зокрема на гіпоталамус, виникнення резистентності нейронів гіпоталамуса до лептину та порушення нейрогенезу [21, 30, 133, 175]. Нейробіологічна основа лептинорезистентності залишається остаточно нез'ясованою і розглядається гіпотеза про шляхи формування стану: запалення в області гіпоталамічних ядер; порушення аутофагії нейронів; стрес ендоплазматичного ретикулума (ЕР) у нейронах [49, 57, 125, 152]. Стрес ЕР активує сигнальну систему у вигляді відгуку неструктурованих протеїнів (UPR) [42]. Тому, наше дослідження було присвячено вивченню структурних змін ЕР в нейронах VMH щурів, показників системи UPR, пов'язаними з дисбалансом внутрішньоклітинного гомеостазу, апоптозом й аутофагією нейронів на тлі експериментального ЦД2. Для корекції порушень в нервовій тканині, викликаних ЦД2, ми обрали метформін – традиційний лікарський засіб, що вважається «золотим стандартом» лікування ЦД2 та натрію пропіонат (надалі, пропіонат) сіль пропіонової кислоти (коротколанцюгової жирної кислоти), яка є дієтичною добавкою і призначається як додатковий компонент лікування пацієнтів із нейродегенеративними (аутоіммунними) захворюваннями [24, 64, 144]. Механізм впливу пропіонату на нейрони гіпоталамуса не відомий і активно вивчається. Вважається, що пропіонат, при надходженні у кишечник, стимулює імунні клітини, зокрема Т-лімфоцити стінки кишечника, викликає синтез нейромедіаторів, цитокінів, гормонів, які акцептуються нейроглією, що пригнічує демієлінізацію і опосередковано впливає на властивості нейронів [14, 45, 58, 144, 165]. Метою роботи було вивчення морфо-функціональних змін нейронів та нейроглії вентромедіального ядра гіпоталамуса за умов експериментального цукрового діабету 2 типу і його корекції. Завдання дослідження: 1. Визначити найбільш ефективний шлях відтворення експериментальної моделі ЦД2 на щурах через вивчення біохімічних показників та спектру жирних кислот в тканинах тварин. 2. Дослідити ультраструктурні зміни нейронів та нейроглії вентромедіального ядра гіпоталамуса (VMH) щурів із ЦД2 та за умов його корекції. 3. Вивчити функціональний стан ендоплазматичного ретикулуму нейронів VMH щурів із ЦД2 та за умов його корекції шляхом дослідження показників UPR-системи (протеїнів GRP78; PERK; ATF6; IRE-1). 4. Дослідити морфо-функціональні маркери нейроглії (Iba-1; GFAP ZO-1) в зоні VMH на тлі ЦД2 та за умов його корекції. 5. Вивчити морфо-функціональні маркери аутофагії (LC3; Beclin-1) й апоптозу (Bcl\_xl; BAX; Caspase-3) в зоні VMH щурів із ЦД2 та за умов його корекції. 6. Сформувати концепцію фармакологічного впливу комбінованого введення метформіну з пропіонатом на стан нейронів і нейроглії вентромедіального ядра гіпоталамуса для подальшої перспективи використання вказаних препаратів на тлі ЦД2.

2. The PhD thesis is devoted to the important scientific problem of modern neurobiology, concerning the study of morpho-functional changes in neurons and glial cells of the ventromedial nucleus of the hypothalamus (VMH) of rats with the experimental type 2 diabetes mellitus (T2DM), including the development of endoplasmic reticulum (ER) stress, neurogliosis, apoptosis and autophagy of neurons. In addition, the influence of combined administration of metformin and sodium propionate on abovementioned processes was investigated in order to develop the possible pharmacological schemes for the neuroprotection on the background of the development of

diabetic encephalopathy. Obesity, metabolic syndrome (MS) and type 2 diabetes mellitus are considered among the most urgent public health problems in the 21st century. Genetic, environmental and molecular factors, the influence of diet, behavior and lifestyle altogether contribute to the development of MS and T2DM, associated with a number of complications, including diabetic neuropathy and encephalopathy, which dramatically reduce the quality of life of patients. However, the pathogenetic mechanisms of the neuronal damage under the influence of the combination of impaired glucose and lipid homeostasis remain unexplored. Research on experimental animal models allow to analyze the intracellular mechanisms of cerebral regulation of homeostasis, especially in hypothalamic structures, and to study the impairments of central regulation on the background of diabetes mellitus, and also to elucidate the new trends in treatment options. Hypothalamus is the center of regulation of metabolism. The main structures of hypothalamus that are responsible for the central mechanisms of regulation of glucose and lipid metabolism to ensure the energy balance of the organism are neurons of ventromedial, lateral and arcuate nuclei. Dysregulation of the functional activity of the hypothalamic nuclei leads to the impaired glucose metabolism and, as a consequence, the development of T2DM. One of the reasons is the low-grade inflammation of the nervous tissue, in particular, the hypothalamus, the resistance of hypothalamic neurons to leptin and an impaired neurogenesis. The neurobiological basis of leptin resistance remains unclear. Therefore, there are several hypotheses of the development of this condition: an inflammation in the hypothalamic nuclei, disturbances in the process of neuronal autophagy, ER stress in neurons. ER stress activates the signaling way of unfolded protein response (UPR). Therefore, our study was devoted to the investigation of structural changes in ER of rat VMH neurons, the state of UPR system associated with an imbalance of intracellular homeostasis, apoptosis and autophagy of neurons on the background of experimental T2DM. To correct the disturbances in the functioning of nervous tissue, caused by T2DM, we chose metformin – a well-known medication, that is considered the "gold standard" for the treatment of type 2 diabetes mellitus, and sodium propionate (here and throughout the text, propionate) – salt of propionic acid (short-chain fatty acid), which is a dietary supplement and an additional component for the treatment of patients with neurodegenerative autoimmune diseases. The propose of the study was to determine the morpho-functional changes of neurons and glial cells of the ventromedial nucleus of the hypothalamus under experimental type 2 diabetes mellitus and after its possible correction by metformin and propionate. The following tasks were defined, according to the study purpose: 1. To determine the most effective way to reproduce the experimental model of T2DM in rats via monitoring the biochemical parameters and studying the spectrum of fatty acids in animal tissues. 2. To investigate ultrastructural changes of neurons and glial cells of the ventromedial nucleus of the hypothalamus rats with T2DM and after its correction by metformin and propionate. 3. To study the functional state of the endoplasmic reticulum of VMH neurons in rats with type 2 diabetes mellitus and under its correction by studying the parameters of UPR system (particularly, proteins GRP78, PERK, ATF6, IRE1). 4. To determine the functional markers of glial cells (Iba1, GFAP, ZO-1) in the VMH on the background of type 2 diabetes mellitus and after its correction. 5. To study the functional markers of autophagy (LC3, Beclin-1) and apoptosis (Bcl-xl, BAX, caspase-3) in the VMH of rats with T2MD and under the action of metformin and propionate. 6. To outline the molecular mechanisms of the pharmacological effect of combined administration of metformin and propionate on the state of neurons and glial cells of the ventromedial nucleus of hypothalamus in order to scientifically substantiate the use of these drugs on the background of T2MD.

**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 ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:**

**Зв'язок з науковими темами:**

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

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Чайковський Юрій Богданович

2. Chaikovskiy Yurii Bohdanovych

**Кваліфікація:** 14.03.09

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Не застосовується

## **VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Степаненко Олександр Юрійович

2. Stepanenko Oleksandr Yuriyovych

**Кваліфікація:** 14.03.09

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Родинський Олександр Георгійович

2. Rodynskiy Oleksandr Heorhiyovych

**Кваліфікація:** 14.03.03

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Не застосовується

**Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Сокурєнко Людмила Михайлівна

2. Sokurenko Ludmyla Mykhailivna

**Кваліфікація:** 14.03.09

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Яременко Лілія Михайлівна

2. Yaremenko Liliya Mikhaylivna

**Кваліфікація:** 14.03.09

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Не застосовується

## **VIII. Заключні відомості**

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

Грабовий Олександр Миколайович

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

Грабовий Олександр Миколайович

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

**Реєстратор**

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



Юрченко Т.А.