Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U002431

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 20-06-2025

Статус: Наказ про видачу диплома

Реквізити наказу МОН / наказу закладу: Наказ № 1119 від 15.07.2025 р.

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бандура Юрій Орестович
2. Yurii O. Bandura

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6172-6495

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія

Галузь / галузі знань: біологія

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Біологія

Дата захисту: 27-06-2025

Спеціальність за освітою: Біологія

Місце роботи здобувача: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська, буд. 1, Львів, 79000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 8918

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська, буд. 1, Львів, 79000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

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

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська, буд. 1, Львів, 79000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34.03.19, 34.03.02

Тема дисертації:

1. Роль стресу ендоплазматичного ретикулюма у регуляції морфофункціонального стану клітин підшлункової залози за експериментального цукрового діабету.

2. The role of endoplasmic reticulum stress in regulating the morphofunctional state of pancreatic cells in experimental diabetes mellitus.

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена комплексному аналізу механізмів, через які стрес ендоплазматичного ретикулюма (ЕР) впливає на функціональний стан β-клітин підшлункової залози при експериментальному цукровому діабеті 1-го типу (ЦД1). Основна увага зосереджена на взаємозв'язку між порушеннями гомеостазу ЕР, оксидативно-нітративним стресом, мітохондріальною дисфункцією та епігенетичними змінами, які разом формують патогенетичний ланцюг, що призводить до деградації інсулінопродукуючих клітин. Робота спрямована на виявлення ключових біомолекулярних маркерів і пропозицію нових терапевтичних стратегій, орієнтованих на причини захворювання, а не лише на його симптоматику. Важливим аспектом роботи стало дослідження взаємодії стресу ЕР з оксидативними та нітративними процесами. Гіперглікемія спричиняє надлишковий синтез активних форм Оксигену (АФО) та оксиду азоту, що призводить до масового окиснення ліпідів і білків, а також до глибокого порушення антиоксидантного захисту. У тканинах підшлункової залози

щурів із ЦД1 зафіксовано різке зниження активності каталази, супероксиддисмутази та глутатіонредуктази — ферментів, які нейтралізують вільні радикали. Паралельно відмічено зростання рівня продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-позитивні речовини) на 113% та нітротирозин-модифікованих білків на 129%, що вказує на системний оксидативний стрес. Активність індуцибельної NO-синтази (iNOS) та концентрація нітратів/нітритів також значно зросли, підтверджуючи дисбаланс у системі L-аргінін/NO та формування нітративного стресу. Особливу увагу привернув білок RAP1, який при глюкозотоксичності транслоціюється з ядра до цитоплазми, активуючи запальний шлях NF-□B. Цей процес, опосередкований фосфорилюванням AKT, може сприяти розвитку апоптозу та хронічного запалення, посилюючи патологічні зміни в □-клітинах. Незважаючи на відсутність агрегації RAP1, його функціональні зміни через взаємодію з сигнальними каскадами залишаються перспективним напрямком для подальших досліджень. Ключову роль у порушенні секреції інсуліну відіграли зміни в контактних зонах між ЕР і мітохондріями (MAMs). Електронна мікроскопія виявила звуження цих структур з 11–34 нм до 8–17 нм, що супроводжувалося падінням концентрації іонів Ca^{2}□ у 2,2–2,7 рази. Дефіцит кальцію порушив механізми екзоцитозу інсулінвмісних везикул, погіршивши метаболічний відповідь клітин на глюкозу. Ці дані підкреслюють важливість кальцієвої сигналізації для функціонування □-клітин та її зв'язок із стресом ЕР. Вперше в контексті ЦД1 було досліджено епігенетичні зміни, зокрема зростання рівня метилтрансферази DNMT2 на 40%. Цей фермент контролює стабільність транспортної РНК, і його надмірна активність може порушувати трансляцію білків, поглиблюючи стрес ЕР через дисбаланс гомеостазу. Порівняльний аналіз моделей in vitro та in vivo виявив суттєві відмінності. Наприклад, у клітинах □-TC-6 глюкозотоксичність активувала UPR через PERK та IRE1□, тоді як у щурів із діабетом такі механізми були пригнічені. Проте в обох випадках спостерігалося підвищення GRP78 та RAP1, що підкреслює їхню роль як універсальних маркерів стресу. Результати дослідження вказують на необхідність інтегрованого підходу до лікування ЦД1, який би одночасно корегував UPR, знижував оксидативне навантаження, відновлював мітохондріальну функцію та стабілізував кальцієвий гомеостаз. Перспективними напрямами є розробка препаратів, що модулюють активність GRP78, інгібують NO-синтазу або впливають на RAP1-залежні шляхи. Такі терапії могли б не лише уповільнити деградацію □-клітин, а й сприяти їх регенерації, що відкриває нові можливості для боротьби з причинами діабету.

2. This dissertation is dedicated to a comprehensive analysis of the mechanisms by which endoplasmic reticulum (ER) stress affects the functional state of pancreatic □-cells in experimental type 1 diabetes mellitus (T1DM). The study focuses on the interplay between ER homeostasis disruption, oxidative-nitrosative stress, mitochondrial dysfunction, and epigenetic changes, which collectively form a pathogenic cascade leading to the degradation of insulin-producing cells. The work aims to identify key biomolecular markers and propose novel therapeutic strategies targeting the root causes of the disease rather than merely alleviating symptoms. T1DM develops due to autoimmune destruction of □-cells, resulting in the loss of insulin synthesis. A central component of this process is ER dysfunction caused by the accumulation of misfolded proteins. In response to such stress, cells activate the unfolded protein response (UPR), a protective mechanism that initially stabilizes the intracellular environment but loses efficacy under prolonged hyperglycemia, eventually triggering apoptosis. In vitro studies on the mouse □-cell line □-TC-6 demonstrated that high glucose concentrations activate UPR via PERK and IRE1□ proteins, accompanied by a significant increase in the chaperone GRP78—a key indicator of ER stress. However, in vivo experiments in streptozotocin-induced diabetic rats revealed suppressed UPR, suggesting tissue-specific adaptive mechanisms or critical depletion of cellular resources during chronic stress. The protein RAP1 garnered particular attention. Under glucotoxic conditions, RAP1 translocates from the nucleus to the cytoplasm, activating the NF-□B inflammatory pathway. This process, mediated by AKT phosphorylation, may promote apoptosis and chronic inflammation, exacerbating pathological changes in □-cells. Despite the absence of RAP1 aggregation, its functional alterations through signaling interactions remain a promising area for further research. Disrupted communication between ER and mitochondria via mitochondria-associated membranes (MAMs) played a critical role in impaired insulin secretion. Electron microscopy showed narrowing of MAMs from 11–34 nm to 8–17 nm, accompanied by a 2.2–2.7-fold decrease in cytosolic Ca^{2}□ levels. Calcium deficiency impaired the exocytosis of insulin-containing vesicles, worsening the metabolic response to glucose. These findings underscore the importance of calcium

signaling in □-cell functionality and its link to ER stress. For the first time in the context of T1DM, epigenetic changes were explored, notably a 40% increase in DNMT2 methyltransferase. This enzyme regulates transfer RNA stability, and its overexpression may disrupt protein translation, exacerbating ER stress through homeostatic imbalance. Comparative analysis of in vitro and in vivo models revealed significant differences. For instance, glucotoxicity activated UPR via PERK and IRE1□ in □-TC-6 cells, whereas diabetic rats exhibited suppressed UPR pathways. However, both models showed elevated GRP78 and RAP1 levels, highlighting their roles as universal stress markers. The study underscores the need for an integrated therapeutic approach to T1DM, simultaneously modulating UPR, reducing oxidative burden, restoring mitochondrial function, and stabilizing calcium homeostasis. Promising strategies include developing drugs targeting GRP78 activity, inhibiting NO synthase, or influencing RAP1-dependent pathways. Such therapies could not only slow □-cell degradation but also promote regeneration, opening new avenues for addressing the underlying causes of diabetes.

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:

- 1. Deręgowska A. Glucotoxicity is mediated by cytoplasmic distribution of RAP1 in pancreatic □-cells / A. Deręgowska, N. Tomaszek, P. Cuch, K. Kozioł, O.Kaniuka, M. Sabadashka, Y. Bandura, N. Sybirna // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2024. – Vol. 755. – 109982.
- 2. Kaniuka O. Upregulation of GRP78 is accompanied by decreased antioxidant response and mitophagy promotion in streptozotocin-induced 1 type diabetes in rats / O. Kaniuka, A. Deregowska, Yu. Bandura, M. Sabadashka, D. Chala, O.Kulachkovskyi, H. Kubis, J. Adamczyk-Grochala, N. Sybirna // BBA – Molecular Basis of Disease. – 2025. – Vol. 1871. – 167531.
- 3. Kaniuka O. Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membrane and its dysregulation in pancreatic □ cells / O. Kaniuka, Yu. Bandura, O. Kulachkovskyi, N.Sybirna // Biol. Stud. – 2023. – Vol. 17, No. 4. – P. 157–172.
- 4. Бандура Ю. Роль мембран ендоплазматичного ретикулюму, асоційованих з мітохондріями, у дисфункції мітохондрій клітин підшлункової залози при стрептозотоцин-індукованому діабеті / Ю. Бандура, В. Бартишева, О. Канюка, Н. Сибірна // XIX Міжнар. наук. конф. студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології» : зб. тез доп., Львів, Україна, 18 – 20 квітня 2024 р. – Львів, 2024. – С. 57–58.
- 5. Бандура Ю. Роль метилтрансферази DNMT2 у розвитку стрептозотоциніндукованого цукрового діабету / Ю. Бандура, А. Зброцький, О. Канюка, Н.Сибірна // XIX Міжнар. наук. конф. студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології». Львів, Україна, 18 – 20 квітня 2024 р. – Львів, 2024. – С. 58 – 59.
- 6. Лилик М. Порушення антиоксидантної системи клітин підшлункової залози як наслідок зміни функціонування мітохондрій за цукрового діабету / М.Лилик, Ю. Бандура, О. Канюка, М. Люта, Н. Сибірна // XIX Міжнар. наук. конф. студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології». Львів, Україна, 18 – 20 квітня 2024 р. – Львів, 2024. – С. 61-62.
- 7. Bandura Yu. Mitophagy as an adaptive process in streptozotocin-induced diabetes mellitus / Yu. Bandura, O. Kaniuka, J. Adamczyk-Grochala, A. Deregowska, N.Sybirna. // 7-й з'їзд Всеукр. громад. орг. «Українське товариство клітинної біології» з міжнар. представництвом: зб. тез доп. Львів, Україна, 11 – 13 вересня 2024 р. – Львів, 2024. – С. 15.
- 8. Бандура Ю. Порушення морфологічного та функціонального стану мітохондрій в клітинах підшлункової залози за умов цукрового діабету першого типу / Ю. Бандура, Д. Чала, О. Канюка, О.

Кулачковський, Н. Сибірна // XIX Міжнар. наук. конф. студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології»: Зб. тез доп., Львів, Україна, 26-28 квітня 2023 р. – Львів, 2023. – С. 25-26.

- 9. Бандура Ю.О. Ензиматична ланка системи антиоксидантного захисту підшлункової залози щурів за умов цукрового діабету і-го типу / Бандура Ю. О., Герцик Д. Ю., Канюка О. П., Сибірна Н. О. // Міжнар. наук. конф. студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології»: Зб. тез доп., Львів, Україна, 6 – 7 жовтня 2022 р. – Львів, 2022. – С. 22.
- 10. Bandura Y. Antioxidant effect of grape pomace extract enriched with polyphenols in the sciatic nerve of rats with experimental diabetes mellitus / Y. Bandura, M. Sabadashka, N. Sybirna // «Human-Nutrition-Environment»: 8th International Conference, October 13–14, 2021: Abstracts. – Rzeszow, 2021, P.108.

Наукова (науково-технічна) продукція:

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

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: № 0120U101780, № 0124U002161

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Сибірна Наталія Олександрівна

2. Nataliia O. Sybirna

Кваліфікація: д. б. н., професор, 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-9217-3931

Додаткова інформація: Scopus Author ID: 8388760700; Web of Science Researcher ID: L-1343-2017; https://scholar.google.com.ua/citations?hl=uk&user=lHh4uEcAAAAJ

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська, буд. 1, Львів, 79000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ємець Алла Іванівна

2. Alla I. Yemets

Кваліфікація: д. б. н., член-кор. НАН України, професор, 03.00.11

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6887-0705

Додаткова інформація: Scopus Author ID: 6603355633; Web of Science Researcher ID: AAJ-5853-2021; https://scholar.google.com/citations?user=3kaDB-uuNIUC&hl=en

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут харчової біотехнології та геноміки Національної академії наук України"

Код за ЄДРПОУ: 02128514

Місцезнаходження: вул. Байди-Вишневецького, буд. 2-а, Київ, 04123, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Столяр Оксана Борисівна
2. Oksana B. Stoliar

Кваліфікація: д. б. н., професор, 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-8579-2881

Додаткова інформація: Scopus Author ID: 57219844778; Web of Science Researcher ID: I-7397-2018; https://scholar.google.com.ua/citations?user=J0-Ux38AAAAJ

Повне найменування юридичної особи: Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка

Код за ЄДРПОУ: 02125544

Місцезнаходження: вул. М. Кривоноса, буд. 2, Тернопіль, Тернопільський р-н., 46027, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Іскра Руслана Ярославівна
2. Ruslana Y. Iskra

Кваліфікація: д. б. н., професор, 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7248-548X

Додаткова інформація: Scopus Author ID: 7801609469; Web of Science Researcher ID: E-9828-2018; https://scholar.google.com.ua/citations?user=pi4BF7wAAAAJ

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська, буд. 1, Львів, 79000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Нагалєвська Марія Романівна
2. Mariia R. Nagalievska

Кваліфікація: к. б. н., доц., 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-8990-5521

Додаткова інформація: Scopus Author ID: 55203682400; Web of Science Researcher ID: K-9922-2017; https://scholar.google.com.ua/citations?hl=uk&user=Vll6wn8AAAAJ

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська, буд. 1, Львів, 79000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Бабський Андрій Мирославович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Бабський Андрій Мирославович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Жак Ольга Володимирівна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна