Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U002470

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 24-06-2025

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Грицишин Людмила Мирославівна
2. Liudmyla M. Hrytsyshyn

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-5946-3112

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: 222 Медицина

Дата захисту: 20-06-2025

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: 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:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 20601092

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:

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

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:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34.41, 34.41.15, 76

Тема дисертації:

1. Морфофункціональний стан печінки при експериментальному стрептозотоцин-індукованому цукровому діабеті та його корекції.

2. Morphofunctional condition of the liver in experimental streptozotocin-induced diabetes mellitus and its correction.

Реферат:

1. Метою дослідження було встановлення особливостей морфофункціональних змін печінки при стрептозотоцин-індукованому цукровому діабеті (СЦД) та за умов його корекції інсуліном деглюдеком та адеметіоніном у експерименті. У результаті проведених досліджень нами встановлені наступні результати ($p<0,05$, порівняно з контролем у всіх нижче наведених випадках): При СЦД з важким перебігом вже через 14 діб у печінці щурів відмічалися ранні ознаки жирової дегенерації печінки: макроскопічно її колір змінювався з червоно-коричневого на жовтуватий; ультраструктурно жири акумулювалися у вигляді гомогенних та електронно-щільних включень в цистернах, мітохондрії контактували з краплями ліпідів. Через 28 діб на 53,5% зростала відносна маса печінки (ВМП). Морфологічно із збільшенням терміну експерименту поглиблювалися дистрофічні зміни, найбільше у III зоні. Площа гепатоцитів (Sc) через 14 діб знижувалась на 35,6%, відношення площі ядра до площі гепатоцита (Sn/Sc) підвищувалось на 48,6%, а через 28 діб – на 60,7%.

Вагомі зміни у печінці виникали через 28 діб, зокрема й у I зоні, де Sc зростала на 52,4%, а Sn/Sc – на 37,7%. Збільшувалась кількість жирових включень, особливо в II та III зонах; посилювалися стаз еритроцитів, вираженість симптому «монетних стовпчиків», десквамація ендотелію судин, відмічалася перебудова тріад з наявністю довгих звивистих приток та клітинною інфільтрацією. Трансферази сироватки крові поступово зростали: аланінамінотрансфераза через 14 діб – в 3,5 рази, а через 28 діб – в 6 разів; у гомогенаті печінки рівень аспартатамінотрансфераза підвищувався на 48,2% і досягав пікових рівнів через 14 діб, а через 28 діб зростав на 10,5%. При інсулінокорекції СЦД макроскопічно у печінці через 56 діб спостерігались незначні ознаки жирового гепатозу, а через 70 діб – гепатомегалія. При введенні інсуліну деглюдеку зміни у печінці були значно менше виражені, ніж без корекції. Через 28 діб відмічалися структурні зміни III зони печінкової часточки, клітинні інфільтрати в I зоні; через 42 доби виявлялися різного ступеня структурні пошкодження з дискомплексацією печінкових балок; посилювались судинні порушення, відмічалась перебудова тріад з клітинною інфільтрацією та холестазом; через 56 діб – поруч зі зменшенням дистрофічних порушень, активізувалися компенсаторні механізми холестатичних процесів, проте інтенсивнішими ставали судинні розлади; через 70 діб – деструктивні зміни охоплювали всі зони, виявлялися локальні некрози, виражена перебудова тріад. Морфометрично впродовж дослідження III зона зазнавала найбільших змін, менше уражалась II та найменше – I зона. При корекції СЦД інсуліном деглюдеком та адеметіоніном морфологічно підтверджувався позитивний вплив на печінку їх введення впродовж 28 діб, однак не до повного відновлення. При цьому на всіх етапах експерименту, на відміну від введення тільки інсуліну деглюдеку, краще збережена структура центральної зони та ендотелію центральної вени, менше виражені судинні порушення; стан портальних тріад наближений до такого у контролі, відсутні ознаки холестазу в I зоні; відмічалась менша кількість жирових включень. Морфометрично найбільші зміни спостерігались в III зоні через 28 діб, де Sc зменшувалась на 33,2%, а їх ядер – на 30,3%, проте відношення Sn/Sc знижувалось на 12,1% тільки через 70 діб. Наукова новизна. Вперше встановлено морфофункціональний стан печінки при СЦД та його корекції інсуліном деглюдеком та адеметіоніном. Комплексний аналіз динаміки морфологічних, біохімічних показників печінки та вуглеводного обміну дав можливість науково підтвердити доцільність застосування адеметіоніну при діабетичних гепатопатіях. Нами встановлені особливості введення адеметіоніну при СЦД важкого перебігу та його корекції: не рекомендована початкова доза 12 мг/кг, важливо на всіх етапах враховувати індивідуальну чутливість до препарату, оптимальна схема чотириступеневої терапії. Вперше в динаміці морфофункціональних змін печінки при СЦД важкого перебігу з корекцією (як інсуліном деглюдеком, а також поєднанні його з адеметіоніном) виділено наступні періоди: I (з 14 по 28 доби) – інтенсивних дистрофічних процесів у печінці; II (29-42 доби) – тимчасової стабілізації деструктивних змін печінки з активізацією регенераторних та поступовою інтенсифікацією судинних, мезенхімально-запальних та холестатичних процесів; III (43-56 доби) – «умовного благополуччя» (стихання дистрофічних процесів перед періодом їх інтенсивного поглиблення) та активної регенерації пошкоджених зон печінкової часточки; IV (57-70 доби) – зрив компенсаторних можливостей печінки з активізацією інтенсивних дистрофічних процесів. Ключові слова: стрептозотоцин-індукований цукровий діабет, печінка, гепатоцит, щури, синусоїдні капіляри, гепатопротекція, адеметіонін, жирова дистрофія, неалкогольна жирова хвороба печінки (стеатотична хвороба печінки пов'язана з метаболічною дисфункцією), інсулінорезистентність, печінкові пластинки, морфометрія, запалення, субструктурні зміни, гемомікроциркуляторне русло.

2. The aim of the research: to determine the peculiarities of morphofunctional changes in the liver under conditions of streptozotocin-induced diabetes mellitus (SDM) and in the conditions of its correction with insulin degludec and ademetionine in the experiment. In severe SDM, after 14 days, early signs of fatty degeneration of the liver (confirmed histochemically) were noted in the liver of rats: macroscopically, its color changed from red-brown to yellowish; ultrastructurally fats were accumulated in the form of homogeneous and electron-dense inclusions in the cisternae of the smooth endoplasmic reticulum, mitochondria were in contact with lipid droplets. After 28 days, the relative weight of the liver increased by 53,5%. Morphologically, as the duration of the experiment increased, dystrophic changes in the liver deepened, particularly in zone III. The area of hepatocytes (Sc) decreased by 35,6% after 14 days, the ratio of nucleus area to hepatocyte area (Sn/Sc) increased by 48,6%, and

after 28 days - by 60,7%. Significant changes in the liver occurred after 28 days, including in zone I, where Sc increased by 52,4% and Sn/Sc - by 37,7%. The number of fatty inclusions increased, especially in zones II and III; Erythrocyte stasis, the severity of the symptom of "coin columns", desquamation of vascular endothelium, and triad restructuring with the presence of long tortuous tributaries and cellular infiltration were observed. Serum transaminases gradually increased: ALT after 14 days – by 3,5 times, and after 28 days – by 6 times; in liver homogenate, AST level increased by 48,2% and reached peak levels after 14 days, and after 28 days increased by 10,5%. In the case of insulin degludec correction of SDM, macroscopic liver examination showed slight signs of fatty hepatosis after 56 days, and after 70 days – hepatomegaly. With insulin degludec introduction, changes in the liver were much less pronounced than without correction. After 28 days there were structural changes in the zone III of the hepatic lobules, cellular infiltrates in the zone I, after 42 days, various degrees of structural damage with dyscomplexation of liver plates were detected; vascular disorders increased, there was a restructuring of triads with cellular infiltration and cholestasis; after 56 days – along with a decrease in dystrophic disorders, the compensatory mechanisms of cholestatic processes were activated, but vascular disorders became more intense; after 70 days – destructive changes covered all zones, local necrosis was detected, and triads were restructured. Morphometrically, during the study, zone III underwent the greatest changes. In the correction of SDM with insulin degludec and ademetionine morphologically was confirmed a positive effect on the liver of their administration over the period of 28 days, but not leading to complete recovery. However, at all stages of the experiment, unlike with the administration of insulin degdudec only, the structure of the central zone and endothelium of the central vein was better preserved, less pronounced vascular disorders; the state of the portal triads was close to that of the control group, there were no signs of cholestasis in zone I; fewer fatty inclusions were observed. Scientific novelty. A comprehensive analysis of the dynamics of morphological, biochemical parameters of the liver and carbohydrate metabolism made it possible to scientifically confirm the feasibility of using ademetionine in diabetic hepatopathy. We have established the peculiarities of ademetionine administration in severe SDM and its correction: the initial dose of 12 mg/kg is not recommended; it is important at all stages to take into account the individual sensitivity to the medication. The optimal scheme is the four–stage form therapy. For the first time in the dynamics of morphofunctional liver changes in severe SDM with correction (as insulin degludec, as well as its combination with ademetionine), the following periods were distinguished: I (from 14 to 28 days) – intense dystrophic processes in the liver; II (29-42 days) – temporary stabilization of destructive changes in the liver with the activation of regenerative and gradual intensification of vascular, mesenchymimal-inflammatory and cholestatic processes; III (43-56 days) – "condition of well-being" (subsidence of dystrophic processes before the period of their intense deepening) and active regeneration of damaged areas of the hepatic lobules; IV (57-70 days) – breakdown of the compensatory capabilities of the liver with the activation of dystrophic processes. Key words: streptozotocin-induced diabetes mellitus, liver, hepatocyte, rats, sinusoidal capillaries, hepatoprotection, ademetionine, fatty dystrophy, non - alcoholic fatty liver disease (metabolic dysfunction associated steatotic liver disease), insulin resistance, hepatic plates, morphometry, inflammation, substructural changes, hemomicrocirculatory bed.

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: Новий напрямок у науці і техніці

Публікації:

- 1. Грицишин ЛМ, Попович ЮІ. Основні аспекти введення адеметіоніну на ранніх етапах експерименту при корекції стрептозотоцин-індукованого цукрового діабету з характеристикою наявності та

топографії ліпідних включень у печінці. Morphologia. 2023;17(3):36-9. DOI:https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.36-39

- 2. Hrytsyshyn LM, Popovych YuI. Morphological changes of the liver in streptozotocin-induced diabetes and administration of insulin and ademethionine in the early stages of the experiment. Scientific and practical journal [Internet]. 2024 Mar. 28 [cited 2024 Dec. 2];29(1):33-8. DOI: https://doi.org/10.21802/artm.2024.1.29.33
- 3. Грицишин ЛМ, Попович ЮІ. Зміни печінки при експериментальному цукровому діабеті та його корекції аналогом інсуліну тривалої дії та s-аденозил l-метіоніном (адеметіоніном). Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(3):80-6. DOI:https://doi.org/10.24061/17270847.23.3.2024.53

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: 0119U003551

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Попович Юрій Іларіонович

2. Yuriy I. Popovych

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.01

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-2401-4699

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:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Єрошенко Галина Анатоліївна

2. Halyna A. Yeroshenko

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.09

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-2074-0001

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Полтавський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 43937407

Місцезнаходження: вул. Шевченка, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Маєвський Олександр Євгенійович
2. Oleksandr Y. Maevskiy

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.01

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-9128-1033

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 60, Київ, 01033, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Жураківська Оксана Ярославівна
2. Oxana Y. Zhurakivska

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.01

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-1041-4237

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. Костіцька Ірина Олександрівна
2. Iryna O. Kostitska

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.01.14

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-4319-0986

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:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Скрипник надія Василівна
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Скрипник надія Василівна
Відповідальний за підготовку облікових документів	Кулинич Галія Богданівна
Реєстратор	УкрІНТЕІ

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

Юрченко Тетяна Анатоліївна