# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0824U002067

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 31-05-2024

**Статус:** Запланована

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**

## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Доскалюк Богдана Вікторівна
2. Bohdana V. Doskaliuk

**Кваліфікація:**

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-1650-8928

**Вид дисертації:** доктор філософії

**Аспірантура/Докторантура:** ні

**Шифр наукової спеціальності:** 222

**Назва наукової спеціальності:** Медицина

**Галузь / галузі знань:** охорона здоров'я

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** 222

**Дата захисту:** 14-06-2024

**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):** 5532

**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:** 76.29.32.07, 76.29.35.11, 76.29.50.49

### Тема дисертації:

1. Патогенетичні особливості ушкодження респіраторного відділу легень при системній склеродермії та способи його корекції: експериментальне дослідження.

2. Pathogenetic features of the involvement of the respiratory zone of lungs in systemic sclerosis and methods of its correction: an experimental study.

### Реферат:

1. У цій науковій роботі зафіксовано достовірне збільшення рівня оксипроліну в плазмі крові тварин з ДГ1 порівняно з контрольними особинами (p<0,001). Втім, введення вітаміну D3 та альфа-токоферол ацетату сприяло зниженню показника оксипроліну до рівня 31,44 (21,88-34,05) мкмоль/л. Антиоксидантна активність крові в ДГ1, була суттєво нижчою, ніж показники контрольних тварин. Каталаза становила 6,49±1,14 мг H2O2/мл та 10,69±1,12 мг H2O2/мл у обох групах відповідно (p<0,001). Корекція дозволила підвищити концентрацію каталази у плазмі крові тварин з ДГ2 (p=0,026). Суттєве збільшення ДК зафіксовано у ДГ1. Рівень ДК у цій групі був у 2,5 раза вищим порівняно з КГ (p<0,001). Натомість, при введенні вітаміну D3 та альфа-токоферол ацетату було встановлено майже двократне зниження цього показника (p<0,001). Рівень ТБК-АП у ДГ1 значно перевищував аналогічні показники у КГ (7,64 (7,37-8,06) мкмоль/л та 3,76 (3,75-4,01) мкмоль/л відповідно, p<0,001) У результаті корекції вдалось знизити середнє значення ТБК-АП на 40%.

Аналіз рівня МСМ в плазмі крові показав, що в ДГ1 він перевищував контрольні показники у 1,38 раза (p<0,001). Введення вітаміну D3 та альфа-токоферол ацетату не вплинуло суттєво на рівень МСМ (p=0,902). Аналіз рівня IL-13 показав, що він був у 12 разів нижчим у КГ, ніж у ДГ1. Тоді як у ДГ2, вдалося знизити рівень IL-13 більш ніж у 4 рази порівняно з ДГ1 (p=0,004). Окремої уваги заслуговує кореляція між оксипроліном та VCAM-1 на рівні 0,654 з достовірним інтервалом (ДІ) (0,330-0,841, p<0,001), що підкреслює зв'язок між судинною дисфункцією, активацією ендотеліальних клітин та фіброзом. Найсильніша кореляція виявлена між оксипроліном та SP-D (0,676 (ДІ 0,363-0,851), p<0,001). Кореляційний аналіз між біохімічними, імуноферментними показниками та ІА встановив, що найсильніший зв'язок був між ІА та оксипроліном (0,821 (ДІ 0,713-0,891), p<0,001). Між каталазою та ІА існував негативний кореляційний зв'язок (- 0,698 (- 0,814- -0,529), p<0,001), демонструючи обернену залежність між рівнем каталази у крові та оцінкою структурних змін у легенях. Найслабший кореляційний зв'язок з ІА було відзначено для рівня ДК (0,554 (ДІ 0,307-0,732), p<0,001). Дослідження специфічності та чутливості лабораторних показників для прогнозування морфологічних змін у тканині легень виявило, що найвищу чутливість (82,4 %) мав SP-D. Проте він володів нижчою специфічністю, яка становила 71,4 %. AUC-ROC для SP-D склав 0,853 (ДІ 0,701-1,000), p=0,008, що вказує на хорошу точність аналізу. Оксипролін показав ще вище значення AUC-ROC (0,880 (ДІ 0,794-0,966), p<0,001), з чутливістю 81,0 % та специфічністю 94,4 %. Світлооптично ідентифіковано виражене ремоделювання легеневих структур у тварин ДГ1. Ці зміни були спричинені розвитком склерозу та інфільтрацією поліморфноядерними клітинами міжальвеолярних перегородок . У ДГ1 спостерігалося також звуження просвіту мікросудин, спричинене набряком і периваскулярною клітинною інфільтрацією. Застосування вітаміну D3 та альфа-токоферол ацетату показало ефективність у зменшенні структурних порушень респіраторного відділу легень. Зафіксовано менш виражені склеротичні зміни аерогематичного бар'єру (АГБ) та нижчу інтенсивність інфільтрації поліморфноядерними клітинами. Електронна мікроскопія виявила зміни в ультраструктурі компонентів АГБ. Електронномікроскопічне дослідження після застосування вітаміну D3 та альфа-токоферол ацетату у ДГ2 виявило зменшення набрякових змін у А-І та А-ІІ типів. Ядра А-І та А-ІІ мали помірну щільність, з локально розширеним перинуклеарним простором, окремі мітохондрії мали дезорганізовані кристи. Цистерни та канальці АГ та ГЕС були незначно розширені. Встановлено підвищену кількість ПТ та мозаїчно розташованих мікроворсинок на апікальній поверхні А-ІІ. У мікросудинах ідентифіковано окремі еритроцити та неактивні тромбоцити, а ендотеліальні клітини не мали значних структурних змін. Вони володіли чіткими контурами на люменальній поверхні і рівномірно розподіленим хроматином у ядрах. Уперше був запропонований варіант удосконалення методики моделювання ССД. Уперше досліджено структуру та функціональний стан елементів АГБ при змодельованій ССД за допомогою комплексного лабораторного та морфологічного аналізу. Уперше охарактеризовано функціональні та зміни субмікроскопічної будови А-ІІ при індукції ССД. Уперше досліджено анатомо-функціональні особливості стану мікроциркулятоного русла легень при моделюванні ССД. Запропоновано метод корекції ССД-асоційованих змін респіраторного відділу легень вітаміном D3 та альфа-токоферол ацетатом. Ключові слова: системна склеродермія, легені, респіраторний відділ, ультраструктурне дослідження, вітамін D3, альфа-токоферол ацетат, альвеолоцити, мікроциркуляторне русло, оксипролін, сурфактантні протеїни, прозапальні цитокіни, молекула адгезії судинних клітин-1.

2. In this experimental study, mature Wistar rats weighing 220-240 g were utilized. The study design included four animal groups: an intact group (IG) consisting of 15 rats, a control group (CG) of 20 rats, and two experimental groups (EG) each with 25 rats. The EG1 included rats subjected to SSc induction, while the EG2 comprised rats that received additional corrective treatment. In the study, a pronounced increase in the concentration of oxyproline in the EG1 rats compared to CG and IG rats was found (p<0,001). However, the introduction of vitamin D3 and alpha-tocopherol helped to reduce its level to 31,44 (21,88-34,05) μmol/l. The antioxidant activity of blood in EG1 was significantly lower than that of control rats. The catalase was of 6,49±1,14 mg H2O2/ml and 10,69±1,12 mg H2O2/ml, respectively (p<0,001). However, the use of correction increased its concentration in the blood of EG2 animals (p=0,026). The correlation between oxyproline and VCAM-1, with a confidence interval (CI) of (0,654 (CI 0,330-0,841), p<0,001), notably underscores the link between vascular dysfunction, activation of endothelial cells,

and fibrosis development. Furthermore, the strongest correlation existed between oxyproline and SP-D (0,676 (CI 0,363-0,851), p<0,001). The study identified the Ashcroft index (AI) for each group involved. The findings revealed that the EG1 demonstrated the highest IA values, averaging at 5 (5-6). This was statistically significantly higher compared to the IG and the CG (p<0,001). Moreover, the AI values for EG1 were also significantly greater than those observed in the EG2s (p=0,017). Correlation analysis between biochemical, enzyme-linked immunosorbent assays and AI found that the strongest association was between AI and oxyproline, (0,821 (CI 0,713-0,891), p<0,001. A study of the specificity and sensitivity of laboratory indicators for predicting morphological changes in lung tissue revealed that SP-D had the highest sensitivity (82,4 %). However, SP-D had lower specificity (71,4 %). AUC-ROC for SP-D was 0,853 (CI 0,701-1,000), p=0,008, indicating good accuracy of the analysis. Oxyproline showed an even higher AUC-ROC value 0,880 (CI 0,794-0,966), p<0,001, with a sensitivity of 81,0 % and a specificity of 94,4 %. During light microscopy pronounced remodeling of lung structures was identified in EG1 animals. These changes were caused by the development of sclerosis and infiltration of interalveolar septa by polymorphonuclear cells. In EG1, there was also a narrowing of the lumen of microvessels caused by edema and perivascular cellular infiltration. Electron microscopy revealed changes in the ultrastructure of the ABB components, in particular, an increase in its thickness due to the accumulation of fibroblasts and collagen fibers. Endotheliocyte nuclei had reduced electron density and peripheral chromatin location. Mitochondria were enlarged, with a violation of the cryst's structure. The GER showed signs of fragmentation, and the GA was dilated. Destructive changes in microcapillaries included lysis and desquamation of endotheliocytes, led to the release of intracellular contents into the lumen of microvessels and exposure of the basement membrane, activating platelets. Erythrocyte aggregates and leukocyte adhesion caused narrowing of the hemocapillary lumen. Electron microscopic examination after the use of vitamin D3 and alpha-tocopherol acetate in EG2 revealed a decrease in edematous changes in A-I and A - II. Nuclei of A-I and A-II were moderately dense, with locally expanded perinuclear space, individual mitochondria had disorganized cristae. GA and GER were slightly expanded. An increased number of LBs and mosaic microvilli were found on the apical surface of A-II. Individual erythrocytes and inactive platelets were identified in microvessels, and endothelial cells did not have significant structural changes. They had clear contours on the lumenal surface and evenly distributed chromatin in the nuclei. For the first time, an option to improve the SSc modeling technique was proposed. For the first time, the structure and functional state of ABB elements in simulated SSc were investigated using complex laboratory and morphological analysis. For the first time, the functional and submicroscopic structural changes of A-II during the induction of SSc were characterized. For the first time, the anatomical and functional features of the state of the microcirculatory bed of the lungs during the modeling of SSc were investigated. A method of correction of SSc-associated changes in the respiratory department of the lungs with vitamin D3 and alpha-tocopherol acetate was proposed. Key words: systemic sclerosis, lungs, respiratory tract, ultrastructural study, vitamin D3, alpha-tocopherol acetate, alveolocytes, microcirculatory bed, oxyproline, surfactant proteins, proinflammatory cytokines, vascular cell adhesion molecule 1.

### 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. Doskaliuk B, Zaiats L. Structural and functional characteristics of the pulmonary hemomicrocirculatory bed in induced systemic sclerosis: an experimental study. Rheumatol Int. 2023;43(7):1341–7. https://doi.org/10.1007/s00296-023-05328-z

- 2. Doskaliuk B, Zaiats L, Gupta L. Vitamin D3 and α-tocopherol acetate ameliorate inflammatory and fibrotic processes in systemic sclerosis: Preclinical evidence. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2023;71(1). https://doi.org/10.25040/ntsh2023.01.09 Available from: https://mspsss.org.ua/index.php/journal/article/view/820
- 3. Доскалюк БВ, Заяць ЛМ. Ультраструктурні особливості альвеолоцитів I та II типів при експериментальному моделюванні системної склеродермії та при її корекції. Український Ревматологічний Журнал 2022; 92(2): 2023
- 4. Doskaliuk BV, Zaiats L. The complex effect of vitamin D and alpha tocopherol acetate on the lung microcirculation in the experimental induction of systemic sclerosis. Art of Medicine. 2023;26(2):40-5. https://doi.org/10.21802/artm.2023.2.26.40 доступний у: https://www.art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/997
- 5. Доскалюк Б, Заяць Л, Яцишин Р. Особливості моделювання системної склеродермії в умовах експерименту. Український Ревматологічний Журнал 2022;87(1):12-7. https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.87.16517

**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:** 0117U001758

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

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Заяць Любомир Мирославович

2. Liubomyr M. Zaiats

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-3265-1273

**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. Galina 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. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Небесна Зоя Михайлівна

2. Zoia M. Nebesna

**Кваліфікація:** д. б. н., професор, 14.03.01

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-6869-0859

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

**Код за ЄДРПОУ:** 02010830

**Місцезнаходження:** Майдан Волі, буд. 1, Тернопіль, Тернопільський р-н., 46001, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

**Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Дрогомерецька Оксана Ігорівна

2. Oksana I. Drohomeretska

**Кваліфікація:** к. мед. н., доц., 14.01.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-9393-1434

**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. Саган Назар Тарасович
2. Nasar T. Sahan

**Кваліфікація:** к. мед. н., доц., 14.03.01

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-5472-195X

**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** | Чернюк Наталія Володимирівна |
| **Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні** | Чернюк Наталія Володимирівна |
| **Відповідальний за підготовку облікових документів** | Кулинич Галія Богданівна |
| **Реєстратор** | УкрІНТЕІ |
| **Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності** | Юрченко Тетяна Анатоліївна |