Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0419U000863

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 01-04-2019

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Лісаковська Ольга Олександрівна

2. Lisakovska Olha O.

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 03.00.04

Назва наукової спеціальності: Біохімія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 25-03-2019

Спеціальність за освітою: Біологія

Місце роботи здобувача: Інститут біохімії ім. О.В.Паладіна Національної Академії Наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417288

Місцезнаходження: вул. Леонтовича, 9, м. Київ, Київ, 01030, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 26.240.01

Повне найменування юридичної особи: Інститут біохімії ім. О.В.Паладіна Національної Академії Наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417288

Місцезнаходження: вул. Леонтовича, 9, м. Київ, Київ, 01030, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Інститут біохімії ім. О.В.Паладіна Національної Академії Наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417288

Місцезнаходження: вул. Леонтовича, 9, м. Київ, Київ, 01030, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.03.31

Тема дисертації:

1. Роль вітаміну D3 у регулюванні NF-□B-асоційованих сигнальних шляхів за преднізолон-індукованого остеопорозу

2. The role of vitamin D3 in the regulation of NF-□B-dependent signaling pathways in prednisolone-induced osteoporosis

Реферат/анотація:

1. Дисертаційна робота присвячена дослідженню стану NF-□B-асоційованого регуляторного сигнального шляху RANKL/RANK/OPG за глюкокортикоїд(ГК)-індукованого остеопорозу та оцінці коригувального впливу вітаміну D3 (холекальциферолу). Вперше встановлено, що на тлі зниження вмісту маркеру забезпеченості організму вітаміном D – 25OHD у сироватці та рівня VDR спостерігались ГК-індуковані тканинноспецифічні порушення синтезу CYP27B1: зменшення вмісту протеїну CYP27B1 у кістковому мозку та збільшення експресії мРНК у кістковій тканині за дії преднізолону. Виявлено, що одним з механізмів гепатотоксичної дії преднізолону є розвиток оксидативно-нітрозативного стресу. Індуковане посиленим продукуванням АФК активування NF-□B, збільшення синтезу NO та нітрозилювання протеїнів призводило до посилення

некротичної та апоптичної загибелі гепатоцитів за дії преднізолону. Показано, що один з ключових механізмів участі вітаміну D3 у попередженні розвитку оксидативно-нітрозативного стресу та загибелі гепатоцитів за тривалого введення синтетичних ГК полягає у VDR-опосередкованій дії холекальциферолу на гепатоцити за рахунок зменшення фосфорилювання NF-□B та підвищення рівня I□B. Показано, що ланка NF-□B/I□B може бути ключовим молекулярним перемикачем у взаємодії RANKL/RANK/OPG, VDR- та GR-опосередкованих сигнальних шляхів у різних тканинах щурів. У кістковому мозку на тлі зменшеного рівня GR та OPG спостерігалось збільшення вмісту RANKL та його зв'язування з RANK. У кістковій тканині виявлено зменшення співвідношення OPG/RANKL, що є ознакою порушення ремоделювання кісткової тканини. За введення преднізолону показано активування NF-□B та його трансклокація до ядра у клітинах кісткового мозку, в той час як у кістковій тканині спостерігалось інгібування NF-□B за рахунок суттєвого підвищення вмісту I□B. За дії преднізолону вперше показано зростання кількості RANK-позитивних попередників остеокластів у кістковому мозку, периферичній крові та селезінці. Продемонстровано, що введення вітаміну D3 мало коригувальний ефект на індуковані преднізолоном порушення експресії компонентів систем RANKL/RANK/OPG та NF-□B/I□B у кістковому мозку та кістковій тканині щурів. Завдяки виявленій здатності вітаміну D3 нормалізувати пул циркулюючих преостеокластів та модулювати стан NF-□B-асоційованих сигнальних шляхів у різних органах та тканинах, обґрунтована доцільність його використання у супровідній терапії з метою коригування преднізолон-індукованих порушень ремоделювання кісткової тканини та проявів гепатотоксичності.

2. This PhD thesis is dedicated to studying the role of the NF-□B-dependent signaling pathway RANKL/RANK/OPG in the mechanisms of disturbances in bone tissue remodeling under glucocorticoid(GC)-induced osteoporosis and the evaluation of the possible corrective effect of vitamin D3 (cholecalciferol). It was shown for the first time that along with a decrease in the level of serum 25OHD and reduced VDR tissue content, GC-induced tissue-specific abnormalities in the CYP27B1 level were found: an inhibition of the protein CYP27B1 synthesis in the bone marrow and an increase in mRNA expression in the bone tissue after prednisolone administration. It was found that oxidative-nitrosative stress is one of the mechanisms of prednisolone-induced hepatotoxicity. NF-□B activation, induced by the enhanced production of reactive oxygen species, increased level of NO production and protein nitration were associated with the increase in both necrotic and apoptotic cell death among hepatocytes after prednisolone action. The effect of cholecalciferol on hepatocytes, based on the reduction of the NF-□B phosphorylation and the raise in the I□B level, can be proposed as the key mechanism of vitamin D involvement in preventing the development of oxidative-nitrosative stress and cell death under the long-term GC action. NF-□B/I□B system was shown to be the key molecular switch in the interaction of RANKL/RANK/OPG, VDR- and GR-mediated signaling pathways in different tissues. Along with the reduced GR and OPG levels in the bone marrow there was an increase in the RANKL content and an elevated RANKL binding to RANK. A reduced OPG/RANKL ratio in bone tissue was found, suggesting impairments in bone remodeling. Prednisolone administration caused NF-□B activation and its translocation to the nuclei in bone marrow cells, while in the bone tissue NF-□B inhibition due to a significant increase in I□B content was observed. An elevated number of RANK-positive osteoclast precursors after prednisolone action in the bone marrow, peripheral blood, and spleen was shown for the first time. Vitamin D3 administration exerted a corrective effect on GC-induced impairments in the expression of the components of RANKL/RANK/OPG and NF-□B/I□B systems in rat bone marrow and bone tissue. Based on the ability of vitamin D3 to partially normalize the pool of circulating osteoclast precursors and to modulate the state of the NF-□B-associated signaling pathways in different tissues, we can recommend to use cholecalciferol in order to correct prednisolone-induced disturbances of bone remodeling and liver functioning.

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 ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Великий Микола Миколайович
2. Veliky Mykola M.

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Натрус Лариса Валентинівна
2. Natrus Larysa V.

Кваліфікація: д. мед. н.

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бондаренко Лариса Борисівна

2. Bondarenko Larysa B.

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Костерін Сергій Олексійович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Костерін Сергій Олексійович
Відповідальний за підготовку облікових документів	
Реєстратор	
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Т.А.