Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0521U101030

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 06-05-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Портніченко Володимир Ілліч
2. Portnichenko Volodymyr I.

Кваліфікація: к. мед. н., 14.03.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор наук

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 14.03.04

Назва наукової спеціальності: Патологічна фізіологія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 20-04-2021

Спеціальність за освітою: лікар

Місце роботи здобувача: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

Місцезнаходження: вул. Богомольця, буд. 4, м. Київ, 01024, 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 26.198.01

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології ім. Богомольця Національна академія наук України

Код за ЄДРПОУ: 00000000

Місцезнаходження: вул. Богомольця, 4, м. Київ, 01024, 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 фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

Місцезнаходження: вул. Богомольця, буд. 4, м. Київ, 01024, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.03.53

Тема дисертації:

1. Механізми розвитку гіпометаболічного стану при гіпоксії та нові підходи до патогенетичної корекції гіпоксичних і метаболічних порушень

2. Mechanisms of hypometabolic condition development in hypoxia, and new approaches to pathogenetic correction of hypoxic and metabolic disorders

Реферат/анотація:

1. Дисертацію присвячено дослідженню основних механізмів впливу різних видів гіпоксії на енергетичний обмін та визначенню нових підходів до патогенетичної корекції метаболічних порушень. Дослідження проведено на щурах лінії Вістар при впливі гострої, періодичної, хронічної гіпоксії, моделюванні первинної, респіраторної гіпоксії та іммобілізаційного стресу; охарактеризовано статеві та онтогенетичні відмінності. Клінічні дослідження проведено на добровольцях середнього та похилого віку, а також хворих з метаболічним синдромом, прediабетом, діабетом 1 і 2 типу, мешканцях рівнини та середньогір'я, при впливі гострої, хронічної, переривчастої інтервальної гіпоксії. Одержані результати свідчать, що основною реакцією на вплив різних видів гіпоксії є розвиток гіпометаболічного стану, пов'язаного з порушенням синтезу АТФ в

клітинах. Встановлено, що ключову роль у його розвитку відіграє стабілізація факторів транскрипції HIF-1α і HIF-3α, які стимулюють активацію захисних і адаптивних генів, в тому числі, iNOS, MnSOD, кавеоліну-3, Akt, GLUT-1 і -4. Активуються стійкі до гіпоксії білки аеробної частини енергетичного обміну і гліколіз. Також внаслідок дії гіпоксії спостерігається мітохондріальна дисфункція, порушення роботи комплексу I, зниження окиснення НАД-залежних і домінування окиснення ФАД- залежних субстратів, розвиток окисного стресу та гіперглікемічної реакції. Комплексні зміни метаболічних параметрів вказують на спільні риси стрес-реактивних механізмів та відповіді на гіпоксію різного генезу. Встановлено фазовий характер змін метаболізму у відповідь на гіпоксію різного генезу та стрес. Гіпометаболічна фаза триває 5-9 діб в залежності від глибини і тривалості гіпоксичного стимулу. Після нетривалої перехідної фази розвивається гіперметаболічна фаза, яка характеризується значним зростанням енергетичного метаболізму і HIF-залежним обмеженням функції HIF-1. В мітохондріях зростає спряження окиснення з фосфорилюванням, відновлення функціонування комплексу 1 електронтранспортного ланцюга, домінування окиснення НАД-залежних субстратів над ФАД-залежними, зростання продукції АТФ, знижується теплопродукція. Відповідно до підвищення споживання кисню зростає функція зовнішнього дихання. Зростає експресія інсулінових рецепторів та транспортерів глюкози, розвивається гіпоглікемія, а при метаболічних порушеннях спостерігається покращення вуглеводного і ліпідного метаболізму. Через 16-18 днів розвивається адаптивна фаза, нормалізуються функціональні показники організму і встановлюється новий стан енергетичного обміну організму, при якому реакція на гіпоксичний або стресорний стимул зменшується або відсутня. Важливим результатом є встановлення факту, що на зміну фаз не впливає рівень готовності кисеньтранспортної системи до підвищення метаболічних потреб тканин, що є фактором ризику. Розроблені методи корекції та теоретичні висновки дозволяють рекомендувати призначення глюкокортикоїдних гормонів як складових патогенетичної терапії, що дозволяє відтермінувати настання гіперметаболічної фази, а також лікування наночастинками церію для корекції порушень у гіпометаболічній фазі.

2. The dissertation is devoted to the research of the main mechanisms of influence of different types of hypoxia on energy metabolism, and to create new approaches to pathogenetic correction of metabolic disorders. The study was performed in Wistar rats under the influence of acute, periodic, chronic hypoxia, simulation of primary, respiratory hypoxia and immobilization stress; gender and ontogenetic differences are characterized. Clinical trials have been performed in healthy middle-aged and elderly volunteers, as well as patients with metabolic syndrome, prediabetes, type 1 and 2 diabetes, plain and mid-mountain residents, under the influence of acute, chronic, intermittent interval hypoxia. The results showed that the main reaction to the influence of various types of hypoxia is the development of a hypometabolic state associated with impaired ATP synthesis in cells. Transcription factors HIF-1α and HIF-3α were identified as key molecules in this response, which stimulate the activation of protective and adaptive genes, including iNOS, MnSOD, caveolin-3, Akt, GLUT-1 and -4. Hypoxia-resistant proteins of the aerobic part of energy metabolism and glycolysis, and KATP channels are activated. Also, mitochondrial dysfunction, especially of complex I, decreased oxidation of NAD-dependent and the prevalence oxidation of FAD-dependent substrates, the development of oxidative stress and hyperglycemic reaction were found due to hypoxia. Complex changes in metabolic parameters indicate common features of stress-reactive mechanisms, and responses to hypoxia of different genesis. The phase nature of metabolic changes in response to hypoxia of various genesis and stress has been established. The hypometabolic phase lasts 5-9 days depending on the depth and duration of the hypoxic stimulus. After a short transition phase, a hypermetabolic phase develops, which is characterized by a significant increase in energy metabolism and HIF-3-dependent limitation of HIF-1 function. In mitochondria, the coupling of oxidation and phosphorylation increases, the functioning of complex 1 of the electron transport chain resumes, the oxidation of NAD-dependent substrates dominates over FAD-dependent ones, the ATP production rises, and heat production decreases. According to the increase in oxygen consumption, the respiration rises. The expression of insulin receptors and glucose transporters increases, hypoglycemia develops; in patients with metabolic disorders there is an improvement in carbohydrate and lipid metabolism. After 16-18 days, the adaptive phase develops, the functional parameters of the body are normalized, and a new state of energy metabolism of the body is established, in which the reaction to a hypoxic or stressful stimulus is

reduced or absent. An important result is the establishment of the fact that the change of phases is not affected by the level of readiness of the oxygen transport system to increase the metabolic needs of tissues, which is a risk factor. The developed methods of correction and theoretical conclusions allow to recommend the appointment of glucocorticoid hormones as components of pathogenetic therapy, which allows to delay the onset of the hypermetabolic phase, as well as treatment with cerium nanoparticles to correct disorders in the hypometabolic phase.

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. Маньковська Ірина Микитівна
2. Mankovska Iryna Mykytivna

Кваліфікація: д.мед.н., 14.03.04

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. Маньковська Ірина Микитівна
2. Mankovska Iryna M.

Кваліфікація: д. мед. н., 14.03.04

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. Резніков Олександр Григорович
2. Reznikov Oleksandr H.

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.14

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. Заморський Ігор Іванович
2. Zamorskiy Igor I.

Кваліфікація: д.мед.н., 14.03.04

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. Абрамов Андрій Володимирович

2. Abramov Andriy V.

Кваліфікація: д. мед. н., 14.03.04

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 Кришталь Олег Олександрович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Сагач Вадим Федорович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності Юрченко Т.А.