Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U002485

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 11-07-2024

Статус: Наказ про видачу диплома

Реквізити наказу МОН / наказу закладу: Наказ Інституту Фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України Про видачу диплому доктора філософії та додатка до нього європейського зразка Денисовій М.В. від 25.07.2024 №109/к код ЄДРПОУ 05417093

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Денисова Майя Володимирівна
2. Maiia V. Denysova

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0009-0009-3596-8007

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: Медицина (Патологічна фізіологія)

Дата захисту: 09-07-2024

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

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

Код за ЄДРПОУ: 05417093

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

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): 5867

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

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

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

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, Київ, 01024, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76, 76.29.30, 76.29.63

Тема дисертації:

1. Механізми розвитку та попередження доксорубіциніндукованого пошкодження серця.
2. Mechanisms of development and prevention of doxorubicin-induced heart damage.

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена вивченню механізмів кардіотоксичної дії доксорубіцину та ролі активації АТФ-чутливих калієвих каналів у попередженні розвитку доксорубіциніндукованого пошкодження міокарда у щурів. Була застосована короткострокова модель гострого пошкодження серця шляхом внутрішньоочеревинного введення доксорубіцину у дозі 7,5 мг/кг два дні. Активація КАТФ-каналів досягалася внутрішньоочеревинним введенням флокаліну у дозі 2,5 мг/кг п’ять днів поспіль, у перші два дні – через 30 хв. після введення доксорубіцину. Експерименти проводилися на 5 добу для всіх груп щурів. Досліджено зміни міокарда на біохімічному, функціональному та ультраструктурному рівнях. Відомо, що доксорубіцин накопичується у мітохондріях у концентраціях, значно вищих, ніж у плазмі, отже мітохондрії вважаються основною мішенню доксорубіцину, а мітохондріальна дисфункція є ознакою кардіотоксичності препарата та лежить в основі доксорубіциніндукованого ураження серця. Для з’ясування механізмів, що є

підґрунтям кардіотоксичної дії доксорубіцину, проведено дослідження біохімічних параметрів, критичних для метаболізму і функціонування мітохондрій. Показано, що в умовах впливу доксорубіцину збільшується у 5-10 разів утворення активних форм кисню (АФК), зменшується у 2,6 раза вміст ендогенного сірководню (H2S), пригнічується у 4,8 раза кальційзалежний de novo синтез оксиду азоту (cNOS) та активується у 3,7 раза кальційнезалежний de novo синтез оксиду азоту (iNOS). Продемонстровано, що ці фактори призводять до збільшення на два порядки чутливості мітохондріальної пори транзиторної провідності (МП) до кальцію та високоамплітудного набухання мітохондрій, ізольованих із серцевої тканини, що свідчить про збільшення неспецифічної провідності мітохондріальних мембран кардіоміоцитів та індукцію клітинної смерті. Виявлено, що при спільному введенні доксорубіцину та флокаліну швидкість генерації АФК та активність iNOS у мітохондріях достовірно нижчі у 4-5 раза порівняно зі значеннями у щурів, ушкоджених доксорубіцином, вміст H2S та активність cNOS залишаються на рівні контрольних значень, а чутливість МП до індуктора та амплітуда набухання мітохондрій, ізольованих із серцевої тканини, практично не відрізняються від таких у контрольних тварин. Показано, що доксорубіцин збільшує у 2-4 раза вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в мітохондріях, що супроводжується пошкодженням мембран кардіоміоцитів, вивільненням глюкози та збільшенням у 1,5 раза активності маркерів пошкодження міокарда в плазмі. З'ясовано, що введення флокаліну на тлі дії доксорубіцину здійснює потужний мембранопротекторний ефект, що проявляється в зниженні у 1,6-3,5 раза ПОЛ, зменшенні у 1,2 раза концентрації глюкози та у 1,4 раза активності маркерів пошкодження міокарда у плазмі крові. Показано, що введення доксорубіцину призводить до сповільнення частоти серцевих скорочень, погіршення провідності міокарда у вигляді подовженого вдвічі інтервалу QT (QTc) на ЕКГ та вираженої елевації сегмента ST – ознаки гострої ішемії серцевого м'яза. На ізольованих судинних препаратах аорти щурів після введення доксорубіцину продемонстрована значна дисфункція, що проявляється зменшенням у 1,8 раза ендотелійзалежної релаксації та послабленням у 2,4 раза скорочення під дією ацетилхоліну та норадреналіну відповідно. Встановлено, що введення флокаліну разом із доксорубіцином запобігає хронотропній дисфункції серця та попереджає порушення провідності та процесів скорочення-розслаблення препаратів артеріальних судин, зменшуючи ішемію. При реєстрації функції серця у дослідах in vivo за допомогою внутрішньошлуночкового мікрокатетера показано, що після введення доксорубіцину у щурів погіршується ефективність роботи серцевого м'яза (зменшення ФВ на 27%), що призводить до перевантаження об'ємом лівого шлуночка та збільшення його розмірів у 1,2-1,5 раза, його систолічної дисфункції та виснаження компенсаторних механізмів. Виявлено, що показники насосної та систолічної функції серця після введення флокаліну на тлі дії доксорубіцину наближаються до контрольних. Продемонстровано, що на ультраструктурному рівні дія доксорубіцину призводить до пошкодження мітохондрій та міофібрил. Встановлено, що введення флокаліну спільно з доксорубіцином активізує мітохондріальний біогенез та запобігає руйнуванню міофібрилярного апарату у серці щурів. Таким чином, вперше показана можливість попередження ремоделювання серця та порушення серцево-судинної функції внаслідок гострої токсичної доксорубіциніндукованої кардіоміопатії у щурів через фармакологічну активацію КАТФ-каналів флокаліном.

2. This dissertation is devoted to the study of the mechanisms of cardiotoxic action of doxorubicin and the role of activation of ATP-sensitive potassium channels by flocalin in preventing the doxorubicin-induced myocardial injury in rats. A short-term model of acute cardiac injury by submaximal dose of doxorubicin in two consecutive injections 7,5 mg/kg was used. Activation of KATP channels was achieved by administration of 2,5 mg/kg flocalin for 5 days. Changes in the myocardium at the biochemical, functional and ultrastructural levels were studied. It is known that doxorubicin accumulates in mitochondria at many times higher than in plasma, so mitochondria are considered the main target of doxorubicin, and mitochondrial dysfunction is a sign of cardiotoxicity of the drug and underlies doxorubicin-induced cardiac damage. In this work, special attention is paid to the pathogenetic mechanisms of doxorubicin effect on the mitochondrial apparatus of cardiomyocytes. It has been shown that under the conditions of doxorubicin exposure, the reactive oxygen species (ROS) generation significantly increased by 5-10 times, the content of endogenous hydrogen sulfide (H2S) decreased by 2,6 times, calcium-

dependent de novo synthesis of nitric oxide (by cNOS) was inhibited by 4,8 timesand calcium-non-dependent de novo synthesis (by iNOS) in cardiac mitochondria was activated by 3,8 times. It was demonstrated that these factors led to increased sensitivity to calcium and high-amplitude swelling of cardiac mitochondria that was inhibited by cyclosporine indicating mPTP-depended mechanism. It was found that the administration of flocalin significantly prevented doxorubicin-induced increase of ROS generation by 4-5 times, decrease of H2S content and cNOS activity that reached control values. Flocalin administration preserved doxorubicin-induced changes of mitochondrial sensitivity to calcium ions and the amplitude of cardiac mitochondrial swelling were the same as in control animals. It was shown that doxorubicin increased by 2-4 times the content of lipid peroxidation products (LPP) in mitochondria, which was accompanied by damage to cardiomyocyte membranes, glucose release and increased by 1,4 times activity of myocardial injury markers in blood plasma. It was found that the activation of KATP channels under the influence of doxorubicin had a powerful membrane-protective effect, which was confirmed by a lower content of LPP and lower concentration of glucose and activity of myocardial injury markers in plasma. It was shown that doxorubicin administration led to a slowing of the heart rate, deterioration of myocardial conduction in the form of prolongation twice of the QT interval (QTc) and marked ST-segment elevation, a sign of acute cardiac ischaemia. Doxorubicin administration significantly impaired by 1,8 times endotheliumdependent vasorelaxation and 2,4 times contractile activity of isolated aortic rings under the influence of acetylcholine and norepinephrine, respectively. It was found that administration of flocalin with doxorubicin prevents chronotropic cardiac dysfunction and prevents impaired conduction and contraction-relaxation processes of arterial vessels preparations, reducing ischaemia. In vivo studies have shown that after administration of doxorubicin in rats, the efficiency of the heart muscle deteriorated (EF by 27%), leading to left ventricular volume overload by 1,2-1,5 times, systolic dysfunction and depletion of compensatory mechanisms. It was found that the parameters of cardiac pumping and systolic function after activation of KATP channels under flocalin in the setting of doxorubicin administration were close to the control ones. It was demonstrated that at the ultrastructural level, doxorubicin led to damage to mitochondria, myofibrils and breakdown of intercellular connections. It was found that the administration of the ATP-sensitive potassium channel activator flocalin in combination with doxorubicin activated mitochondrial biogenesis and prevented the destruction of the myofibrillar apparatus in the rat heart. Thus, for the first time, the possibility of preventing cardiac remodelling and cardiovascular dysfunction due to acute toxic doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats through pharmacological activation of KATP channels by flocalin was shown. The activation of KATP channels effectively prevented the cytotoxic and mitotoxic effects of doxorubicin and the development of rat heart damage through a number of mechanisms: 1) reduction of oxidative stress through inhibition of ROS generation and iNOS, preservation of cNOS activity and H2S production in mitochondria; 2) inhibition of mPTP; 3) reduction of LPO and stabilisation of cardiomyocyte membranes; 4) preservation of endothelium-dependent vascular relaxation through stimulation of constitutive NO.

Державний реєстраційний номер ДіР: 0123U102876 0124U001684

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави

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. М.В. Денисова, Н.А. Струтинська, Л.А. Мись, Ю.П. Коркач, К.В. Розова, В.Ф. Сагач. Розвиток мітохондріальної дисфункції при гострій кардіотоксичній дії доксорубіцину у дорослих щурів. Фізіол

журн. 2023; 69(6):3-14. (особистий внесок здобувача: інформаційний пошук, експериментальні дослідження, опис та статистичне опрацювання результатів, графічна підготовка результатів та написання статті) DOI: https://doi.org/10.15407/fz69.06.003

- 2. М.В. Денисова, Н.А. Струтинська, Л.А. Мись, Ю.П. Коркач, О.М. Магомедов, Р.Б. Струтинський, В.Ф. Сагач. Ранні маркери гострої доксорубіциніндукованої кардіотоксичності та деякі механізми її розвитку. Фізіол журн. 2024; 70(1): 3-13. (особистий внесок здобувача: інформаційний пошук, експериментальні дослідження, опис та статистичне опрацювання результатів, графічна підготовка результатів та написання статті) DOI: https://doi.org/10.15407/fz70.01.003
- 3. M.V. Denysova, N.A. Strutynska, L.A. Mys, Y.P. Korkach, V.F. Sagach, R.B. Strutynskyi. Activation of ATP-sensitive potassium channels prevents doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction in the heart and impaired vascular responses in rats. Fiziol Zh. 2024; 70(2): 3-11. (особистий внесок здобувача: інформаційний пошук, експериментальні дослідження, опис та статистичне опрацювання результатів, графічна підготовка результатів та написання статті) DOI: https://doi.org/10.15407/fz70.02.003

Наукова (науково-технічна) продукція: лікарські засоби

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

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Планується до впровадження

Зв'язок з науковими темами: 0124U001684 0123U102876

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Сагач Вадим Федорович

2. Vadym F. Sagach

Кваліфікація: д. мед. н., професор, член-кор. НАН України, 14.03.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-3801-6019

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

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

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Соловйов Анатолій Іванович

2. Anatoly I. Soloviev

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-0976-2792

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут фармакології та токсикології" Національної академії медичних наук України

Код за ЄДРПОУ: 02011901

Місцезнаходження: вул. Антона Цедіка, буд. 14, Київ, 03057, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Талаєва Тетяна Володимирівна

2. Tatyana V. Talaieva

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.01.11

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-9598-5281

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна установа “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України”

Код за ЄДРПОУ: 44884985

Місцезнаходження: вул. Святослава Хороброго, буд. 5, Київ, 03151, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Акопова Ольга Валеріївна

2. Olga V. Akopova

Кваліфікація: д. б. н., старший науковий співробітник, 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-0928-5087

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

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

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гошовська Юлія Володимирівна
2. Yulia V. Goshovska

Кваліфікація: к. б. н., 03.00.13

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-3308-9091

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

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

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Портниченко Алла Георгіївна
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Портниченко Алла Георгіївна
Відповідальний за підготовку облікових документів	Денисова Майя Володимирівна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна