Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0821U100157

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 02-02-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Борщовецька Віра Леонідівна
2. Borschovetska Vira L.

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія. Біологія

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 26-01-2021

Спеціальність за освітою: магістр біохімії

Місце роботи здобувача: Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

Код за ЄДРПОУ: 02071240

Місцезнаходження: вул. Коцюбинського, буд. 2, м. Чернівці, Чернівецька обл., 58012, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 76.051.001

Повне найменування юридичної особи: Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

Код за ЄДРПОУ: 02071240

Місцезнаходження: вул. Коцюбинського, буд. 2, м. Чернівці, Чернівецька обл., 58012, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

Код за ЄДРПОУ: 02071240

Місцезнаходження: вул. Коцюбинського, буд. 2, м. Чернівці, Чернівецька обл., 58012, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 31.27

Тема дисертації:

1. Вплив різної забезпеченості ретиноїдами на процеси функціонування бісфенол А-детоксикуючих ензимів
2. The Effect of Different Retinoid Provision on the Processes of Bisphenol A-Detoxifying Enzymes Functioning

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена дослідженню активності бісфенол А-детоксикуючих ензимів в умовах різної забезпеченості ретиноїдами, прооксидантних та обезогенних властивостей даного контамінанта та проведенню превентивної корекції BPA-індукованого оксидативного пошкодження печінки шляхом попереднього введення високоактивної щодо детоксикації даного ксенобіотика, селективної культури бактерій роду Lactobacillus. Отримані результати досліджень щодо введення тваринам дикого типу та тваринам, позбавлених запасів ефірів ретинолу у стелатних клітинах печінки, бісфенолу А у дозі 50 мг/кг, що є достатньо високою дозою та відповідає дозі LOAEL, чітко вказують на те, що нормальне функціонування ензимів I та II фаз клітинної системи детоксикації потребує наявності ретиноїдів. Цей висновок підтверджується спостереженнями того, що введення великих пероральних доз ацетату ретинолу супроводжується індукцією ензиматичних активностей обох фаз при введенні ксенобіотика. У роботі

встановлено, що введення бісфенолу А за умов нормального забезпечення ретиноїдами супроводжувалось індукцією вільнорадикального пошкодження клітинних ліпідів та протеїнів у печінці, причому найбільшого пошкодження зазнавали саме біомолекули мікросомальної та цитозольної фракцій, що ймовірно пов'язано із особливостями детоксикації BPA. Додаткове пероральне введення надвисоких доз ацетату ретинолу поглиблювало індуковані ксенобіотиком вільнорадикальні процеси. Це підтверджено результатами, отриманими від тварин-нокаутів та експозиції цих тварин надвисокими дозами вітаміну А. Відсутність оксидативного пошкодження печінки та субклітинних фракцій при недостатності печінкових ефірів ретинолу та його поява при нормальних чи надлишкових кількостях вітаміну А свідчить, що забезпеченість ретиноїдами є одним з факторів, який визначає прооксидантні властивості бісфенолу А. Показано, що індукована додатковим введенням ретиноїдів, робота ензиматичних систем біотрансформації виступає додатковим джерелом активних форм кисню та нітрогену, що підтверджено посиленим генеруванням супероксид аніон радикалу та оксиду азоту саме у мікросомальній та цитозольній фракціях. Крім того, при введенні бісфенолу А відбувається і зниження ензиматичних активностей антиоксидатної системи печінки, що виражено зниженням каталазної, супероксиддисмутазної та пероксидазної активностей у цитозольній фракції. Це, в свою чергу, призводить до посилення процесів оксидативного пошкодження клітинних біомолекул вищезазначених субклітинних фракцій. Даний висновок підтверджується результатами досліджень у тварин із нормальною забезпеченістю ретиноїдами, що отримували BPA після введення фармакологічної дози 3000 МО ацетату ретинолу. Пероральне введення ретиноїдів тваринам, позбавлених ендогенно-депонованих ретиноїдів, також має несприятливі наслідки для печінки, прискорюючи оксидативне пошкодження, викликане бісфенолом А, через індукцію активності мікросомальних монооксигеназ. Це, в свою чергу, супроводжується посиленим генеруванням немітохондріальних ROS, зниженою активністю ензиматичної ланки антиоксидантного захисту, що призводить до індукції вільнорадикального пошкодження клітинних біомолекул. Таким чином, ступінь оксидативного пошкодження біомолекул печінки, що виникає внаслідок гострої інтоксикації BPA, безпосередньо модулюється споживанням аліментарних ретиноїдів протягом періоду експозиції BPA та наявності запасів печінкових ретиноїдів, накопичених за час життя організму. У дисертації встановлено, що BPA, за умов нормального надходження ретиноїдів, порушує транспорт глюкози, що виражалось у підвищених показниках її вмісту й розвитку інтолерантності до даного моносахариду, та порушенні ліпідного профілю сироватки крові. Дані ефекти посилювались за умов додаткового надходження ретиноїдів, що, в першу чергу, зумовлені посиленням дії BPA опосередкованої сигналінгом ретиноєвої кислоти. В свою чергу, за умов дефіциту ендогенних печінкових запасів ретиноїдів, основні показники ліпідного профілю сироватки крові, глікемічна крива та вміст глюкози у тварин не змінювались із введенням ксенобіотика. Проте, компенсація недостатніх запасів вітаміну А у цих трансгенних тварин, шляхом введення 3000 МО ацетату ретинолу, призводило до розвитку BPA-індукованих дисліпідемії та порушення транспорту глюкози. У рамках виконання даного дослідження розроблено та запатентовано спосіб превентивної корекції BPA індукованої гепатотоксичності пробіотичними культурами, виділених із фекального біоптату тварин, які зазнавали впливу BPA. Показано, що колонізація шлунково-кишкового тракту даною пробіотичною культурою призводить до збільшення кількості мікроорганізмів корисної мікрофлори та зменшення кількості умовно-патогенних мікроорганізмів. Застосування розробленого підходу виділення селективної аутохтонної пробіотичної культури тварин, що піддавались контакту із ксенобіотиком та її подальше введення здоровим тваринам, забезпечує попередження оксидативного пошкодження основних біомолекул печінки, індуковане введенням BPA.

2. The thesis is devoted to the investigation of bisphenol A-detoxifying enzymes activities under the conditions of different retinoids supplementation, the prooxidant and obesogenic effect of BPA and the conduct of preventive correction of BPA-induced oxidative damage of liver by the previous administration of selective bacteria culture genus Lactobacillus, which have highly detoxification potential of this xenobiotics. The results indicate that the normal functioning of the enzymes I and II phases of the cellular detoxification system requires the presence of retinoids. Thus, hepatic BPA-biotransformation is retinoid-dependent. This conclusion is supported by the

observation that high oral doses of retinoids allow increasing the enzymatic activities of both phases under the administration of xenobiotic. The detoxification of this xenobiotic occurs both transferase and oxygenase metabolic pathway. Non-toxic glucuronic acid conjugates are formed when phase II detoxification enzymes are involved in BPA-biotransformation. However, when the high doses of this contaminant are consumed, BPA metabolism occurs with the involvement of the enzymes of the phase I cellular biotransformation system. It was found that the BPA administration under the conditions of normal retinoid supplementation was accompanied by the development of free radical damage of cellular biopolymers, mainly in the hepatic microsomal fraction as the site of detoxification of this contaminant. Additional supplementation with retinoids aggravates the BPA-induced free radical processes. It was confirmed by obtained results of transgenic animals and application of high dose of vitamin A. The absence of oxidative damage in liver and subcellular fractions in case of insufficiency of hepatic retinyl esters and its appearance at normal or excess amounts of vitamin A indicates that retinoid supplementation is one of the factors determining of the BPA prooxidant effect. It was shown, that the activities of enzymatic biotransformation systems induced by the additional administration of retinoids are an additional source of free radicals, which are confirmed by the increased generation of superoxide anion radical and nitric oxide. However, microsomes and cytosol were the main source of free radicals, as recorded in our studies. Additionally, the depletion of the antioxidant system's enzymes of the liver in BPA-exposure animals is observed. The decrease in catalase, superoxide dismutase and peroxidase activities in the cytosolic fraction leads to increased processes of oxidative damage to cell biopolymers of the subcellular fractions. This conclusion is confirmed by the results of studies in BPA-exposure animals with normal retinoid supplementation after pharmacological supplementation of 3000 IU retinyl acetate. Oral supplementation with retinoids of animals with a lack of retinoids stores also has adverse effects on the liver, aggravation of BPA-induced oxidative damage, by induction activities of microsomal monooxygenase. These results are accompanied by the enhanced generation of non-mitochondrial ROS, reduced activity of the antioxidant enzymes, which leads to the induction of free radical damage of cellular biopolymers, expressed in increasing levels of markers of lipid and protein peroxidation, mainly in the liver microsomal fraction as the site of detoxification of BPA. In the dissertation, it is established that under the conditions of normal intake of retinoids BPA disrupts the transport of glucose and lipids in the body, which was expressed in the increased content and intolerance to this monosaccharide, and impaired of serum lipid profile. These effects are exacerbated under the conditions of the additional retinoid supplementation, which is primarily due to the enhanced of RA-signaling-mediated action of BPA. In contrast, the main indicators of the lipid profile of the blood serum, the blood glucose curve and glucose content did not change with the administration of the xenobiotic under the conditions of endogenous retinoid hepatic stores deficiency. However, the administration of pharmacological doses of retinoids leads to the development of BPA-induced hypercholesterolemia, hypertriacylglycerolemia, and impaired glucose transport. As part of this study, a method for preventive correction of bisphenol A-induced oxidative damage by probiotic cultures isolated from fecal samples of BPA-exposed animals with toxic liver damage was developed and patented. It was shown that gastrointestinal tract colonization by probiotics leads to an increasing of the number of beneficial microflora microorganism and decreasing the number of conditionally pathogenic microorganisms. The application of the developed approach for the selection of selective autochthonous probiotic bacteria of animals that have been exposed to BPA and their subsequent administration to healthy animals provides prevention of hepatic oxidative damage induced by the administration of BPA.

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. Марченко Михайло Маркович
2. Marchenko Mykhailo 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. Столяр Оксана Борисівна
2. Stoliar Oksana Borysivna

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

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Мінченко Олександр Григорович

2. Minchenko Oleksandr Hryhorovych

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

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Копильчук Галина Петрівна

2. Korylchuk Halyna P

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

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Волощук Оксана Миколаївна

2. Voloschuk Oksana Mukolaivna

Кваліфікація: к. 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

VIII. Заключні відомості

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