Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U001020

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 22-02-2024

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бурлака Кристина Анатоліївна
2. Krystyna A. Burlaka

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

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

Дата захисту: 23-02-2024

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: пр-т Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 17.600.067

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: пр-т Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR:

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

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: пр-т Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34.45.05, 76.31.29, 76.01

Тема дисертації:

1. Епігенетичні механізми побічної дії нестероїдних протизапальних засобів (експериментальне дослідження)
2. Epigenetic mechanisms of side effects of non -steroidal anti -inflammatory drugs (experimental study)

Реферат:

1. Метою роботи було встановлення можливих молекулярних та епігенетичних механізмів побічної дії нестероїдних протизапальних лікарських засобів в умовах їх тривалого застосування у лабораторних щурів. На підставі проведених комплексних біохімічних, молекулярних та генетичних досліджень були встановлені можливі молекулярні механізми епігенетичної дії нестероїдних протизапальних лікарських засобів. Наукова новизна отриманих результатів. Вперше, в умовах тривалого призначення досліджуваних НПЛЗ (диклофенак, індометацин, ацетилсаліцилова кислота, мелоксикам) лабораторним щурам, вивчено молекулярно-генетичні механізми деяких токсичних та побічних ефектів, які пов'язані з їх здатністю негативно впливати на антиоксидантно-проаксидантну, тіол-дисульфідну системи, обмін пуринів, концентрацію HSP70-білків, греліну. Також встановлено, що досліджувані НПЛЗ здатні підсилювати процеси метилювання та фрагментації ДНК, порушувати експресію TL4-рецепторів та дизрегулювати синтез

молекулярних регуляторів Wnt- Hedgehog сигналінгу та гену c-kit. У проведеному дослідженні показано кореляцію патобіохімічних та генетичних змін із накопиченням у тканинах кишківника маркерів його пошкодження - MMP8 та фекального кальпротектину. Вперше встановлений кореляційний зв'язок фрагментації ДНК з окисненим глутатіоном та MMP8. Показано, що фрагментація ДНК відіграє ключову роль у виникненні пошкоджень слизової оболонки кишківника, а вплив окисненого глутатіону та MMP8 на цей процес підкреслює складний характер регуляції. З погляду можливих побічних ефектів, це дослідження розкриває роль MeDNA, нітротирозину та фрагментації ДНК у патогенезі пошкоджень слизової оболонки кишківника та відкриває нові підходи до їх корекції. Математично доведено вплив маркерів оксидативного та нітрозуючого стресу на процеси метилювання та фрагментації ДНК, а також їх сильний кореляційний зв'язок з дизрегуляцією синтезу білків Wnt- Hedgehog сигналінгу та гену c-kit. Вперше, проведено порівняльний аналіз між досліджуваними НПЛЗ, за силою їх впливу, на маркери оксидативного/нітрозуючого стресу, обміну пуринів, концентрацію HSP70-білків, греліну, пошкодження кишківника, ступінь метилювання та фрагментації ДНК, експресію TL4-рецепторів, концентрацію білків Wnt- Hedgehog сигналінгу та c-kit гену. Показано різноспрямований характер побічних ефектів диклофенаку, індометацину, ацетилсаліцилової кислоти та мелоксикаму на вищезазначені показники. Незважаючи на обмежену дію мелоксикаму, на показники оксидативного, нітрозуючого стресів та його мінімальну ульцерогенну дію, встановлено його статистично достовірний епігенетичний вплив, а саме підвищення кількості метильованої та фрагментованої ДНК та дизрегуляції білоксинтетуючої функції генів Wnt- Hedgehog сигналінгу та гену c-kit. Практичне значення отриманих результатів. Дисертаційна робота присвячена дослідженню фундаментальної проблеми фармакології, а саме встановленню нових механізмів побічних ефектів НПЛЗ (диклофенаку, індометацину, ацетилсаліцилової кислоти, мелоксикаму). Досліджені можливі молекулярно-епігенетичні шляхи реалізації їх побічної дії (маркери оксидативного/нітрозуючого стресу, обміну пуринів, концентрацію HSP70-білків, греліну, пошкодження кишківника, ступінь метилювання та фрагментації ДНК, експресії TL4-рецепторів, концентрації білків Wnt- Hedgehog сигналінгу та c-kit гену). Математично доведено вплив цих показників на реалізацію ульцерогенної дії досліджуваних НПЛЗ. Сукупність отриманих даних має важливе значення, як для розвитку сучасних уявлень щодо механізмів побічної дії НПЛЗ так і для використання нових інформативних біохімічно-генетичних маркерів для скринінгу небажаних побічних ефектів НПЛЗ. Крім того, отримано нові уявлення щодо молекулярних механізмів побічних ефектів НПЛЗ, що, вподальшому, дозволить розробити ефективні фармакологічні та технологічні підходи для їх нівелювання.

2. The aim of the work was to find out the possible molecular and epigenetic mechanisms of the side effects of NSAIDs based on a comprehensive study of indicators of oxidative/nitrosative stress, purine metabolism, concentration of HSP70 proteins, ghrelin, markers of intestinal damage, as well as studying the processes of methylation, DNA fragmentation, expression of TL4- receptors and the synthesis of Wnt-Hedgehog signaling proteins and the c-kit gene under the conditions of their long-term use in laboratory rats. The scientific novelty of the obtained results. For the first time, in the conditions of long-term administration of the studied NSAIDs (diclofenac, indomethacin, aspirin, meloxicam) to laboratory rats, the molecular mechanisms of toxic and side effects were studied, which are associated with their ability to negatively affect the antioxidant-prooxidant, thiol-disulfide systems, purine exchange, the concentration of HSP70 proteins, ghrelin. It was established that the studied NSAIDs are capable of enhancing DNA methylation and fragmentation processes, disrupting the expression of TL4 receptors and dysregulating the synthesis of Wnt- Hedgehog signaling proteins and the c-kit gene. The study showed the correlation of pathobiochemical and genetic changes with the accumulation in intestinal tissues of the markers of their damage, MMP8 and fecal calprotectin. The correlative interaction of DNA fragmentation with oxidized glutathione and MMP8 was established for the first time. It is shown that DNA fragmentation plays a key role in the occurrence of damage to the intestinal mucosa, and the influence of oxidized glutathione and MMP8 on this process emphasizes the complex nature of regulation. In terms of possible side effects, this study reveals the role of MeDNA, nitrotyrosine, and DNA fragmentation in the pathogenesis of intestinal mucosal damage. The influence of markers of oxidative and nitrosative stress on the processes of DNA methylation and fragmentation, as well as their strong correlation with the dysregulation of the synthesis of Wnt-

Hedgehog signaling proteins and the c-kit gene, has been mathematically proven. For the first time, a comparative analysis was conducted between the studied NSAIDs, according to the strength of their effect, on markers of oxidative/nitrosative stress, purine metabolism, concentration of HSP70 proteins, ghrelin, intestinal damage, degree of DNA methylation and fragmentation, expression of TL4 receptors, concentration of Wnt-Hedgehog proteins signaling and c-kit gene. The multidirectional nature of side effects of diclofenac, indomethacin, acetylsalicylic acid and meloxicam on the above indicators is shown. Despite the limited effect of meloxicam on indicators of oxidative and nitrosative stress and its minimal ulcerogenic effect, its statistically reliable epigenetic effect was established, namely an increase in the amount of methylated and fragmented DNA and dysregulation of the protein-synthesizing function of the Wnt-Hedgehog signaling genes and the c-kit gene. Practical significance of the obtained results. The dissertation work is devoted to the study of a fundamental problem of pharmacology, namely the establishment of new mechanisms of side effects of NSAIDs (diclofenac, indomethacin, aspirin, meloxicam). Possible molecular and epigenetic ways of realizing their side effects were investigated (markers of oxidative/nitrosative stress, purine metabolism, concentration of HSP70 proteins, ghrelin, intestinal damage, degree of DNA methylation and fragmentation, expression of TL4 receptors, concentration of Wnt-Hedgehog signaling proteins and c- kit gene). The influence of these indicators on the realization of the ulcerogenic action of the studied NSAIDs has been mathematically proven. The totality of the obtained data is important both for the development of modern ideas about the mechanisms of side effects of NSAIDs and for the use of new informative biochemical and genetic markers for the screening of unwanted side effects of NSAIDs. In addition, new insights into the molecular mechanisms of side effects of NSAIDs have been obtained, which will allow the development of effective pharmacological and technological approaches to their reduction.

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: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- 1. Бурлака, К. А., & Павлов, С. В. (2022). MMP8- і HSP70-опосередкована ульцерогенна дія нестероїдних протизапальних засобів за тривалого введення. Фармакологія та лікарська токсикологія, 15(6), 372–379. https://doi.org/10.33250/15.06.372 (Дисертант виконала набір матеріалу, імуноферментне дослідження та статистичну обробку результатів).
- 2. Burlaka, K. A. (2023). Influence of long-term administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the level of whole genome dna methylation and its fragmentation in rats. Bulletin of problems biology and medicine, 1(168), 114–119. https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-1-168-114-119 (Дисертант виконала набір матеріалу, статистичну обробку результатів, узагальнення, написання та оформлення статті).
- 3. Бурлака, К. А., & Павлов, С. В. (2023). TL-4-рецептор-опосередкована побічна дія нестероїдних протизапальних лікарських засобів при їх тривалому застосуванні. Фармакологія та лікарська токсикологія, 17(4), 240–247. https://doi.org/10.33250/17.04.240 (Дисертант виконала набір матеріалу, імуноферментне дослідження та статистичну обробку результатів).
- 4. Павлов, С.В., & Бурлака, К.А. (2020). Вплив нестероїдних протизапальних лікарських засобів на обмін вітаміну Д у щурів при їх тривалому застосуванні. Збірник тези доповідей наукової конференції студентів ЗДМУ «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки» (16 груд. 2020 р., м. Запоріжжя). 77-78. (Дисертант виконала набір матеріалу, імуноферментне дослідження та статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку, усна доповідь).

- 5. Павлов, С.В., & Бурлака, К.А. (2020). Можливий епігенетичний вплив нестероїдних протизапальних лікарських засобів на шлунково-кишковий тракт. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині 2020». (05-06 бер. 2020 р., м. Запоріжжя). 42. (Дисертант виконала набір матеріалу, імуноферментне дослідження та статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку, усна доповідь).
- 6. Павлов, С.В., & Бурлака, К.А. (2022). Молекулярний механізм ульцерогенної дії нестероїдних протизапальних лікарських засобів при їх тривалому введенні у щурів. Тези I Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання лабораторної діагностики та громадського здоров'я» (15 лист. 2022 р., м. Житомир). 212. (Дисертант виконала набір матеріалу, імуноферментне дослідження та статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку, усна доповідь).
- 7. Павлов, С.В., & Бурлака, К.А. (2023). Вплив тривалого введення нестероїдних протизапальних лікарських засобів на розвиток оксидативного, нітрозуючого стресів, метаболізм пуринів, сечової кислоти та вміст фекального кальпротектину у тканих кишківника. Матеріали V науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (18 трав. 2023 р., м. Харків). 90-92. (Дисертант виконала набір матеріалу, імуноферментні, біохімічні дослідження та статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку, усна доповідь).
- 8. Павлов, С.В., & Бурлака, К.А. (2023). Вплив тривалого введення нестероїдних протизапальних засобів на рівень повногеномного метилювання днк, її фрагментації, вміст білків wnt, hedgehog - сигналінгу та гену c-kit. Матеріали VI науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (16 лист. 2023 р., м. Харків). 118-120. (Дисертант виконала набір матеріалу, ПЛР, імуноферментне дослідження та статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку).

Наукова (науково-технічна) продукція: методи, теорії, гіпотези

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: 0118U004369 0120U101587

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Павлов Сергій Васильович

2. Serhii V. Pavlov

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: пр-т Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Волощук Наталія Іванівна
2. Nataliia I. Voloshchuk

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Код за ЄДРПОУ: 02010669

Місцезнаходження: вул. Пирогова, буд. 56, Вінниця, Вінницький р-н., 21018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бухтіарова Тетяна Анатоліївна
2. Тетяна А. Бухтіарова

Кваліфікація: д.мед.н., член-кор. НАН України, 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

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:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Іваненко Тарас Васильович

2. Taras V. Ivanenko

Кваліфікація: к.мед.н., доц., 14.03.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6617-5178

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: пр-т Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Білай Іван Михайлович

2. Ivan M. Bilai

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.28, 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: пр-т Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Бєленічев Ігор Федорович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Бєленічев Ігор Федорович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Ткаченко Оксана Володимирівна
Реєстратор	УкрІНТЕІ

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

Юрченко Тетяна Анатоліївна