

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U002205

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 09-06-2025

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Голубев Віктор Леонідович

2. Viktor L. Holubyev

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: ОП 27186 Медицина (222 Медицина)

Дата захисту: 02-07-2025

Спеціальність за освітою: лікувальна справа

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 9381

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

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

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.03.02

Тема дисертації:

1. Фармакологічна корекція порушень головного мозку при спонтанному внутрішньомозковому крововиливі за умов експериментального цукрового діабету 2 типу
2. Pharmacological correction of brain disorders in spontaneous intracerebral haemorrhage in experimental type 2 diabetes mellitus

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена експериментальному обґрунтуванню можливості застосування гіпоглікемічних, антиоксидантних та метаболічних засобів для оптимізації корекції порушень та профілактики ускладнень з боку нервової системи при спонтанному внутрішньомозковому крововиливі за умов експериментального цукрового діабету 2 типу. В основу роботи покладено результати власноруч проведених поведінкових, біохімічних та морфологічних методів досліджень, що лягли в основу вивчення церебропротекторної активності метформіну, едаравону та комбінованого засобу (сукцинат/інозин/нікотинамід/рибофлавін) за умов гострого внутрішньомозкового крововиливу на тлі цукрового діабету 2 типу. Експериментальні дослідження виконані на 60 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 200 – 250 г. Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) моделювали за допомогою одноразового внутрішньоочеревинного введення нікотинамідру 230 мг/кг (НА, Sigma-Aldrich, USA) та стрептозотоцину 65

мг/кг (СТЗ, AdooqBioscience, USA). Рівень глюкози в крові вимірювали через 72 години після введення НА/СТЗ. Тварини зі значеннями менше 8,3 ммоль/л були виключені з дослідження. Внутрішньомозковий крововилив був індукований шляхом мікроін'єкції 1 мкл розчиненої в стерильному фізіологічному розчині 0,2 МО бактеріальної колагенази (тип IV-S, 1 мкл 0,2 МО/мкл, «Sigma-Aldrich», США) на 60 день дослідження за стереотаксичними координатами: передньо-задня – 0,2 мм попереду від брегми, медіолатеральна – 2,8– 3,0 мм з правого боку від брегми, глибина 5,5 мм, які відповідали ділянці стріатума. Наукова новизна одержаних результатів. Вперше вивчені особливості нейропротекторних властивостей метформіну, едаравону та комбінованого метаботропного засобу на основі бурштинової кислоти, нікотинаміду, рибофлавіну, рибофлавіну мононуклеотиду за умов поєднаної патології – спонтанного внутрішньомозкового крововиливу на тлі тривалого перебігу експериментального цукрового діабету 2 типу із використанням поведінкових, біохімічних та морфологічних методів оцінки. В роботі деталізовано та патогенетично обґрунтовано високу антиамнестичну та нейропротекторну ефективність метформіну та едаравону. Вперше експериментально встановлено здатність метформіну знижувати вираженість набряку головного мозку та астрогліозу, нормалізувати проникність гематоенцефалічного бар'єру при гострому внутрішньомозковому крововиливі на тлі цукрового діабету 2 типу. Вперше підтверджено фармакологічну активність метформіну та едаравону у зменшенні інтенсивності окисного стресу, процесів глікування протеїнів, нейрозапалення та реактивного астрогліозу, також встановлено їх антигіпоксичну дію та позитивний вплив на експресію кадгеринів і ендотеліальної NO-синтази за умов коморбідної патології. Вперше виявлено здатність едаравону покращувати морфологічний стан нейронів і нейроглії, попереджувати постгеморагічну демієлінізацію при внутрішньомозковому крововиливі на тлі цукрового діабету 2 типу. Вперше доведено негативний вплив комбінованого засобу на показники окисативного стресу та імуноморфологічні параметри нервової тканини, що обмежує доцільність його використання за даних умов та потребує додаткового вивчення. Практичне значення отриманих результатів. Проведені експериментальні дослідження обґрунтовують імовірні перспективи застосування гіпоглікемічних, антиоксидантних та метаботропних засобів для лікування порушень ЦНС, спричинених внутрішньомозковим крововиливом за умов цукрового діабету 2 типу. Отримані результати розширюють уявлення про патогенез уражень головного мозку при внутрішньомозковому крововиливі за умов цукрового діабету 2 типу, зокрема щодо ролі окиснювального стресу, глікування протеїнів, нейрозапалення, порушень структурно-функціонального стану гематоенцефалічного бар'єру, нейроглії та експресії молекул клітинної адгезії. Встановлено доцільність застосування метформіну та едаравону як засобів фармакологічної корекції нейродеструктивних змін при внутрішньомозковому крововиливі за умов ЦД2. Отримані дані обґрунтовують доцільність подальших доклінічних і клінічних досліджень щодо використання цих препаратів у комплексному лікуванні цереброваскулярної патології, поєднаної з метаболічними порушеннями. Запропонований експериментальний підхід може бути використаний у доклінічному скринінгу нових нейропротекторних засобів з урахуванням метаболічних факторів ризику. Біохімічні та імуністохімічні маркери (КПГ, КПОП, 8-ОНдГ, AQP1, GFAP, HIF-1 α , TNF- α , N-кадгерин, VE-кадгерин, GAP43, eNOS) можуть слугувати інформативними критеріями оцінки ефективності фармакологічного втручання при спонтанних внутрішньомозкових крововиливах на тлі ЦД2 в умовах експерименту.

2. The dissertation is devoted to the experimental substantiation of the possibility of using hypoglycaemic, antioxidant and metabotropic agents to optimise the correction of disorders and prevent neural complications in spontaneous intracerebral haemorrhage in type 2 diabetes mellitus. The work is based on the results of behavioural, biochemical and morphological methods of research, which formed the basis for the study of the cerebroprotective activity of metformin, edaravone and combined agent (succinate/inosine/nicotinamide/riboflavin) in acute intracerebral haemorrhage in the setting of type 2 diabetes mellitus. Experimental studies were performed on 60 white mature male Wistar rats weighing 200 – 250 g. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) was modelled by a single intraperitoneal injection of nicotinamide 230 mg/kg (NA, Sigma-Aldrich, USA) and streptozotocin 65 mg/kg (STZ, AdooqBioscience, USA). The blood glucose level was measured 72 hours after the administration of NA/STZ. Scientific novelty of the results. The peculiarities of the

neuroprotective properties of metformin, edaravone and a combined metabotropic agent based on succinic acid, nicotinamide, riboxin, riboflavin mononucleotide in the conditions of combined pathology – spontaneous intracerebral hemorrhage in experimental type 2 diabetes mellitus using behavioural, biochemical and morphological methods of assessment were studied for the first time. The study details and pathogenetically substantiates the high anti-amnesic and neuroprotective efficacy of metformin and edaravone in treatment of intracerebral hemorrhage in the setting of T2DM. For the first time, the ability of metformin to reduce the severity of cerebral edema and astrogliosis, to normalise blood-brain barrier permeability in acute intracerebral haemorrhage and type 2 diabetes mellitus was experimentally established. The pharmacological activity of metformin and edaravone in reducing the intensity of oxidative stress, protein glycation, neuroinflammation and reactive astrogliosis was confirmed for the first time, as well as their antihypoxic effects and positive impact on the expression of cadherins and endothelial NO-synthase in comorbid pathology was also established. The ability of edaravone to improve the morphological state of neurons and neuroglia, to prevent post-haemorrhagic demyelination in intracerebral hemorrhage in the setting of type 2 diabetes mellitus was revealed for the first time. For the first time, the negative effect of the combined agent on oxidative stress and immunomorphological parameters of nervous tissue was proved, which limits the feasibility of its use in combined pathology and requires further study. Practical significance of the results. The experimental studies substantiate the probable prospects for the use of hypoglycaemic, antioxidant and metabotropic agents for the treatment of CNS disorders caused by intracerebral haemorrhage in type 2 diabetes mellitus. The obtained results expand the understanding of the pathogenesis of brain damage in intracerebral haemorrhage in type 2 diabetes mellitus, in particular, the role of oxidative stress, protein glycation, neuroinflammation, disorders of the blood-brain barrier, neuroglia and expression of cell adhesion molecules. The expediency of using metformin and edaravone as a means of pharmacological correction of neurodestructive changes in the combination of T2DM and intracerebral haemorrhage was established. The obtained data substantiate the feasibility of further preclinical and clinical studies on the use of these drugs in the complex treatment of cerebrovascular disease combined with metabolic disorders. The proposed experimental approach can be used in the preclinical screening of new neuroprotective agents with regard to metabolic risk factors. Biochemical and immunohistochemical markers (AGEs, AOPPs, 8-OHdG, AQP1, GFAP, HIF-1 α , TNF- α , N-cadherin, VE-cadherin, GAP43, eNOS) can serve as informative criteria for assessing the effectiveness of pharmacological intervention in intracerebral hemorrhage in the setting of T2DM under experimental conditions

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: Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

Публікації:

1. Holubiev, V. L., Oberemok, M. H., Tkachenko, V. A., Kharchenko, Yu. V., Bondarenko, O. O., Lievykh, A. E., Zhyliuk, V. I. (2024). Study of the neuroprotective properties of metformin in rats with type 2 diabetes mellitus and brain injury induced by intracerebral hemorrhage. *Medicni Perspektivi*, 29(2), 174–186
2. Holubiev, V. L., Lievykh, A. E., Tkachenko, V. A., Kharchenko, Yu. V., Zhyliuk, V. I. (2024). Edaravone reduces the markers of oxidative stress and neuroinflammation in neocortex of rats with acute intracerebral hemorrhage and type 2 diabetes mellitus. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 96(6), 56–65
3. Голубев, В. Л., Жиліук, В. І. (2024). Вплив едаравону на прояви нев-рологічного дефіциту та умовно-рефлекторну активність у щурів з гострим внутрішньомозковим крововиливом на тлі цукрового діабету 2 типу. *Фармако-логія та лікарська токсикологія*, 18(4), 263–272

- 4. Голубев, В. Л., Левих, А. Е., Оберемок, М. Г., Бондаренко, О. О., Ше-вцова, А. І., Жилюк, В. І. (2024). Дослідження нейропротекторних властивостей метформіну у щурів з цукровим діабетом 2 типу та спонтанним внутрішньомозковим крововиливом. Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, еколого-гічної біохімії та молекулярної біології: Збірник публікацій I Міжнародної науково-практичної online конференції, присвяченої 85-річчю кафедри біохімії (с. 546–548). Харків: НФаУ
- 5. Holubiev, V., Zhylyuk, V., Lievykh, A., Kharchenko, Yu., Tkachenko, V. (2024). Effects of edaravone on oxidative stress in neocortex after acute intracerebral hemorrhage in rats with type 2 diabetes mellitus. *Neuroscience Applied*, 3, 626–627
- 6. Голубев, В. Л., Жилюк, В. І. (2024). Дослідження впливу едаравону на прояви неврологічного дефіциту та умовно-рефлекторну активність у щурів з гострим внутрішньомозковим крововиливом на тлі цукрового діабету. Актуальні питання фармакології та лікарської токсикології: Матеріали науково-практичної конференції молодих учених із міжнародною участю, Фармакологія та лікарська токсикологія, 18(3), 212–213
- 7. Holubiev, V., Ushakova, G., Suvarian, U., Zhylyuk, V. (2024). The effect of metformin and edaravone on the levels of neurospecific proteins in the cerebra of rats with acute intracerebral hemorrhage on the background of type 2 diabetes. Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології: Матеріали VII Міжнародної наукової конференції (3–4 жовтня 2024 р., Дніпро, Україна) (с. 101–103). Дніпро: Ліра
- 8. Голубев, В., Жилюк, В., Левих, А. (2024). Вплив метформіну на вміст аквапорину-1 у головному мозку щурів з гострим внутрішньомозковим крововиливом на тлі цукрового діабету 2 типу. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Матеріали X науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті проф. Т. А. Грошового (17–18 жовтня 2024 р.) (с. 222–223). Тернопіль: ТНМУ
- 9. Голубев, В. Л., Жилюк, В. І., Левих, А. Е. (2024). Дослідження впливу комбінованого засобу, що містить бурштинову кислоту та інозин, на показники поведінки та рівень маркерів запалення у мозку щурів з гострим внутрішньомозковим крововиливом на тлі цукрового діабету 2 типу. Експериментальна та клінічна фармакологія: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю кафедри фармакології НФаУ (23–24 жовтня 2024 р.) (с. 19–22). Харків: НФаУ
- Жилюк, В. І., Голубев, В. Л., Левих, А. Е., Ушакова, Г. О. (2024). Дослідження впливу метформіну на рівні маркерів нейрогенезу та запалення у мозку щурів з гострим внутрішньомозковим крововиливом на тлі цукрового діабету 2 типу. Міжнародна конференція з нейронаук та Наукові читання, присвячені вісцера-льній фізіології та патофізіології (19–21 листопада 2024 р., Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України), *Фізіологічний журнал*, 70(5), додаток, 33–34.

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0120U101502 0224U001640 0123U100028

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Жилюк Володимир Іванович

2. Volodymyr I. Zhylyuk

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-2259-0622

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Беленічев Ігор Федорович

2. Ihor F. Byelenichev

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-1273-5314

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. Семененко Святослав Ігорович

2. Sviatoslav I. Semenenko

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-3148-2199

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. Штриголь Сергій Юрійович

2. Serhii Y. Shtryhol

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7257-9048

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, буд. 53, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Козлов Сергій Володимирович

2. Serhii V. Kozlov

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.01

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-7619-4302

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові

голови ради

Кальбус Олександр Іванович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Кальбус Олександр Іванович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Макаренко Ольга Володимирівна

Реєстратор

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна