

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0824U003314

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 04-11-2024

**Статус:** Запланована

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**



## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Жупан Дана Богданівна

2. Dana B. Zhupan

**Кваліфікація:**

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0009-0004-5636-3182

**Вид дисертації:** доктор філософії

**Шифр наукової спеціальності:** 222

**Назва наукової спеціальності:** Медицина

**Галузь / галузі знань:** охорона здоров'я

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Медицина

**Дата захисту:** 11-12-2024

**Спеціальність за освітою:** Лікувальна справа

**Місце роботи здобувача:** Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**Код за ЄДРПОУ:** 02010787

**Місцезнаходження:** бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Університетський

### **III. Відомості про дисертацію**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** ДФ 26.003.191

**Повне найменування юридичної особи:** Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**Код за ЄДРПОУ:** 02010787

**Місцезнаходження:** бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Університетський

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

**Повне найменування юридичної особи:** Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**Код за ЄДРПОУ:** 02010787

**Місцезнаходження:** бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Університетський

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 76.29.56, 76.29.56.37

**Тема дисертації:**

1. Механізми розвитку нейродегенерації та обґрунтування її корекції при діабетичному ураженні сітківки
2. Mechanisms of neurodegeneration development and rationale for its correction in diabetic retinal damage

**Реферат:**

1. Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної патофізіології – вивченню механізмів розвитку нейродегенерації сітківки при її діабетичному ураженні та обґрунтуванню нового шляху патогенетичної корекції: застосуванню агоністу ГАМК-бензодіазепінових рецепторів карбацетама. Обґрунтування вибору теми дослідження. Серед неінфекційних захворювань цукровий діабет (ЦД) вийшов на перші позиції за медико-соціальною значущістю та останнім часом розглядається як пандемія XXI сторіччя (Ogurtsova K. et al., 2017; Saeedi P. et al., 2019). Його поширеність у 2019 році складала понад 360 млн. осіб, що до 2030 року збільшиться вдвічі (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 2020; Sanz-

González SM et al, 2020). Найчастішою з причин інвалідизації у пацієнтів з ЦД є офтальмологічні ускладнення, зокрема – діабетична ретинопатія (ДР) (Sun H et al., 2022; Wong TY et al., 2020). Уявлення про патогенез ДР по мірі накопичення наукових знань змінювалися. Метаболічна та запальна теорії, згідно яким ушкодження ока при ЦД розглядалося як наслідок хронічного запалення, доповнилася визнанням ролі судинної патології і, насамперед, це – порушення мікроциркуляції сітківки (Кирилюк МЛ зі співавт, 2019; Wang W et al., 2018). Оцінюючи патологічні зміни сітківки при ДР, слід визнати першочергове значення процесів нейродегенерації (Sundstrom JM et al., 2018). Метаболічні, запальні та судинні зміни сітківки при ДР мають значення з точки зору саме пошкодження нейронів, їх відростків та гліальних клітин. Незалежно від інших проявів у сітківці розвиваються ознаки нейродегенеративного процесу – дегенерація та апоптоз нейронів, астроцитів та клітин Мюллера, активація нейроглії з проявами нейронофагії (Simó R, et al., 2018, 2019). Гамааміномасляна кислота (ГАМК) є основним гальмівним медіатором у ЦНС ссавців. У сітківці вона бере участь у передачі сигналу з горизонтальних клітин на фоторецептори. Посилення гальмівного впливу ГАМК призводить до функціональної блокади та розвантаження амакринових та гангліозних клітин (Eggers ED et al., 2020, 2023). Ці міркування можуть бути обґрунтуванням для використання ГАМК-ергічних препаратів при ДР. Серед останніх значної уваги заслуговує модулятор ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу, похідне п-карболіну – карбацетам, розроблений в Інституті фізико-органічної хімії та вуглекімії НАН України. Встановлено, що карбацетам проявляє виражену антигіпоксичну, анксиолітичну і протишокову дії, завдяки чому може стати перспективним засобом попередження нейрогенної дисфункції різного генезу (Kmet OG et al., 2019; Ziablitsev SV et al., 2017). Відомі властивості карбацетаму дозволяють припустити можливість його використання для патогенетично обґрунтованої корекції нейрохімічного дисбалансу за умов діабетичного пошкодження сітківки. Мета дослідження – вивчити механізми розвитку нейродегенерації сітківки при її діабетичному ураженні та обґрунтувати новий напрямок патогенетичної корекції шляхом застосування агоністу ГАМК-бензодіазепінових рецепторів карбацетаму. Завдання дослідження: 1. Виявити морфологічні ознаки нейродегенерації сітківки за умов її діабетичного пошкодження та впливу на неї введення інсуліну і комбінації інсуліну з агоністом ГАМК-бензодіазепінових рецепторів карбацетамом. 2. Визначити експресію специфічного нейронального маркера – нейронспецифічної енолази (NSE) та вплив на неї введення інсуліну і комбінації інсуліну з агоністом ГАМК-бензодіазепінових рецепторів карбацетамом. 3. Визначити експресію маркера нервових волокон – нейрофіламентів (NF-H) та вплив на неї введення інсуліну і комбінації інсуліну з агоністом ГАМК-бензодіазепінових рецепторів карбацетамом. 4. Вивчити стан макроглії та апоптозу сітківки за експресією гліального фібрилярного кислого протеїну (GFAP) і каспази-3 та вплив на них введення інсуліну і комбінації інсуліну з агоністом ГАМК-бензодіазепінових рецепторів карбацетамом. 5. Вивчити стан мікроглії сітківки за експресією білка S-100 та вплив на неї введення інсуліну і комбінації інсуліну з агоністом ГАМК-бензодіазепінових рецепторів карбацетамом. 6. Визначити експресію маркера патологічного ангиогенезу – васкулоендотеліального фактору росту судин (VEGF) та маркера гіпоксії – гіпоксіяіндуцибельного фактору-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) та вплив на них введення інсуліну і комбінації інсуліну з агоністом ГАМК-бензодіазепінових рецепторів карбацетамом.

2. The dissertation is dedicated to the solution of the current task of modern pathophysiology – the study of the mechanisms of the development of retina neurodegeneration with its diabetic lesion and the justification of a new path of pathogenetic correction: the use of the GABA-benzodiazepine receptor agonist carbacetam. Justification of the choice of research topic. Among non-infectious diseases, diabetes mellitus (DM) has taken the first positions in terms of medical and social significance and has recently been considered as a pandemic of the 21st century (Ogurtsova K. et al., 2017; Saeedi P. et al., 2019). Its prevalence is more than 360 million, which will double by 2030 (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 2020; Sanz-González SM et al, 2020). The most frequent cause of disability in patients with DM is ophthalmological complications, in particular, diabetic retinopathy (Sun H et al., 2022; Wong TY et al., 2020). Ideas about the pathogenesis of DR changed as scientific knowledge accumulated. Metabolic and inflammatory theories, according to which eye damage in DM was considered as a consequence of chronic inflammation, were supplemented by recognition of the role of vascular pathology and, first of all, retinal microcirculation disorders (Kiriluk ML et al., 2019; Wang W et al., 2018). When

evaluating pathological changes of the retina in DR, the primary importance of neurodegeneration processes should be recognized (Sundstrom JM et al., 2018). Metabolic, inflammatory and vascular changes of the retina in DR are important from the point of view of damage to neurons, their processes and glial cells. Regardless of other manifestations, signs of a neurodegenerative process develop in the retina - degeneration and apoptosis of neurons, astrocytes, and Müller cells, activation of neuroglia with manifestations of neuronophagy (Simó R, et al., 2018, 2019). Gamma-aminobutyric acid (GABA) is the main inhibitory mediator in the mammalian CNS. In the retina, it is involved in signal transmission from horizontal cells to photoreceptors. Increasing the inhibitory effect of GABA leads to functional blockade and unloading of amacrine and ganglion cells (Eggers ED et al., 2020, 2023). These considerations may be the rationale for the use of GABA-ergic drugs in DR. Among the latter, the modulator of the GABA-benzodiazepine receptor complex, a  $\pi$ -carboline derivative - carbacetam, developed at the Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, deserves significant attention. It has been established that carbacetam exhibits pronounced antihypoxic, anxiolytic and antishock effects, due to which it can become a promising means of preventing neurogenic dysfunction of various genesis (Kmet OG et al., 2019; Ziablitsev SV et al., 2017). The known properties of carbacetam allow us to assume the possibility of its use for pathogenetically justified correction of neurochemical imbalance under conditions of diabetic retinal damage. The purpose of the research is to study the mechanisms of the development of retinal neurodegeneration in its diabetic lesion and to justify a new direction of pathogenetic correction by using the GABA-benzodiazepine receptor agonist carbacetam. Objectives of the study: 1. To identify the morphological signs of retinal neurodegeneration under the conditions of its diabetic damage and the effect on it of the administration of insulin and the combination of insulin with the agonist of GABA-benzodiazepine receptors carbacetam. 2. To determine the expression of a specific neuronal marker - neuron-specific enolase (NSE) and the effect on it of the introduction of insulin and the combination of insulin with the agonist of GABA-benzodiazepine receptors carbacetam. 3. To determine the expression of the marker of nerve fibers - neurofilaments (NF-H) and the effect on it of the introduction of insulin and the combination of insulin with the agonist of GABA-benzodiazepine receptors carbacetam. 4. To study the state of macroglia and apoptosis of the retina based on the expression of glial fibrillary acidic protein (GFAP) and caspase-3 and the effect on them of insulin administration and the combination of insulin with the GABA-benzodiazepine receptor agonist carbacetam. 5. To study the state of retinal microglia based on S-100 protein expression and the effect on them of insulin administration and the combination of insulin with the GABA-benzodiazepine receptor agonist carbacetam. 6. To determine the expression of the marker of pathological angiogenesis - vascular endothelial growth factor (VEGF) and the marker of hypoxia - hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and the effect on them of the introduction of insulin and the combination of insulin with the agonist of GABA-benzodiazepine receptors carbacetam.

**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:**

- Зяблицев СВ, Жупан Д.Б, Дядик ОО. Вплив бензодіазепінових рецепторів на стан глії при розвитку діабетичної ретинопатії. Фізіологічний журнал. 2023; 69(6):33-42.
- Ziablitsev SV, Zhupan DB, Tykhomyrov AO, Dyadyk OO. Benzodiazepine receptor agonist Carbacetam modulates the level of vascular endothelial growth factor in the retina of rats with streptozotocin-induced diabetes. Ukr Biochem J. 2023.;6(95):21-29.

- Ziablitsev SV, Zhupan DB. The state of S100-positive glia and the effect on it on the GABA-benzodiazepine receptor agonist, carbacetam, in diabetic retinopathy. Journal of Ophthalmology (Ukraine). 2024;3(518):33-39.
- Зяблицев СВ, Жупан ДБ. Експресія нейрон-специфічної енолази в сітківці та вплив на неї агоніста бензодіазепінових рецепторів карбацетама при експериментальній діабетичній ретинопатії. Архів офтальмології України. 2024;12(1):9-15.
- Жупан ДБ. Експресія нейрофіламентів у сітківці при експериментальній діабетичній ретинопатії та вплив агоністу бензодіазепінових рецепторів карбацетама. Медична наука України. 2024;20(1):80-88.

**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 ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впроваджено

**Зв'язок з науковими темами:** 0122U001308

## **VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Зяблицев Сергій Володимирович
2. Sergiy V. Zyablitsev

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.03.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**Код за ЄДРПОУ:** 02010787

**Місцезнаходження:** бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Університетський

## **VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Савицький Іван Володимирович
2. Ivan V. Savytskyi

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.03.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-5841-9993

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Приватний вищий навчальний заклад "Міжнародна академія екології та медицини"

**Код за ЄДРПОУ:** 37857335

**Місцезнаходження:** Харківське шосе, 121, Київ, 02091, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Університетський

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Сакович Василь Микитович

2. Vasyl M. Sakovych

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.18

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-1756-4083

**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:**

**Сектор науки:** Університетський

**Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Жабоедов Дмитро Геннадійович

2. DMYTRO H. ZHABOIEDOV

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.18

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-4212-8403

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**Код за ЄДРПОУ:** 02010787

**Місцезнаходження:** бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

