

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

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: 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:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

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:

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:

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 карбацетаму. 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 вуглехімії 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 – нейроноспецифічної 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 α (HIF-1 α) 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 π -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 α (HIF-1 α) 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:

- Зябліцев 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.
- Зябліцев СВ, Жупан ДБ. Експресія нейрон-специфічної енолази в сітківці та вплив на неї агоніста бензодіазепінових рецепторів карбацетаму 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 карбацетаму. 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:

- Зяблицев Сергій Володимирович
- 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:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

- Савицький Іван Володимирович
- 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:

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:

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

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Петренко Оксана Василівна

2. Oksana V. Petrenko

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-0671-8681

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:

VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Натрус Лариса Валентинівна

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

Натрус Лариса Валентинівна

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Паливода Роман

Реєстратор

УкрІНТЕІ

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна