

## АНОТАЦІЯ

*Алієв Р.Б.* Лептинзалежні механізми мітохондріальної дисфункції при коморбідному перебігу запалення в легенях та метаболічних розладів.– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ, 2023.

Дисертація присвячена визначенню ролі лептинзалежної регуляції у порушеннях функції мітохондрій при ЛПС-індукованому запальному процесі в легенях на тлі експериментальних метаболічних розладів.

В експериментах на 144 дорослих щурах-самцях Вістар з використанням патофізіологічних (моделювання запального процесу та його коморбідного перебігу на тлі інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу), фізіологічних (дослідження параметрів зовнішнього дихання та газообміну, полярографічне визначення функціональної активності мітохондрій), біохімічних (визначення параметрів вуглеводного та ліпідного обміну), морфологічних (ультраструктурні дослідження зразків тканин), молекулярно-біологічних (визначення експресії білків) та статистичних методів дослідження встановлено роль лептинзалежної регуляції у порушеннях функції мітохондрій при коморбідному перебігу ЛПС-індукованого запального процесу і експериментальних метаболічних розладів.

Одержані результати характеризуються науковою новизною. Розроблено експериментальну модель коморбідного перебігу у щурів ЛПС-індукованого запального процесу на тлі інсулінорезистентності, викликаного вживанням високожирової дієти, та цукрового діабету 2 типу (ЦД2). Вперше встановлено, що ЛПС-індуковане запалення в легенях на тлі інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу характеризується прогресивними порушеннями ультраструктури аерогематичного бар'єру легень, газообміну, структури і функції мітохондрій, параметрів вуглеводного і ліпідного метаболізму.

Встановлено, що запальний процес в легенях супроводжується пригніченням мітохондріального дихання, зменшенням спряження окиснення і фосфорилування, що може призводити до нестачі АТФ. При запаленні на тлі інсулінорезистентності відбувається компенсаторне відновлення процесів окиснення на комплексах I і II електронтранспортного ланцюга (ЕТЛ) мітохондрій, однак для окисного фосфорилування більш ефективно використовуються ліпідні субстрати та піруват. При коморбідному перебігу з ЦД2 запальний процес, навпаки, супроводжується поглибленням розладу енергетичного метаболізму.

Вперше охарактеризовано порушення лептинзалежних механізмів регуляції енергетичного метаболізму при ЛПС-індукованому запальному процесі в легенях на тлі метаболічних розладів. Встановлено гальмівну функцію лептину на мітохондріальне дихання в нормі і при моделюванні інсулінорезистентності при використанні різних метаболічних субстратів, яка опосередковувалася лептиновими рецепторами мітохондрій. Виявлено, що ЛПС-індуковане запалення супроводжується зростанням експресії лептину в легенях і печінці і водночас редукцією лептинзалежної регуляції швидкості окисного фосфорилування на комплексі I ЕТЛ, а при інсулінорезистентності – на комплексах I і II ЕТЛ, в останньому випадку виявлено також редукцію експресії лептину і лептинових рецепторів. Ці зміни обумовлюють порушення лептинзалежної регуляції у легенях і меншою мірою, у печінці, при коморбідному перебігу запального процесу і метаболічних розладів.

Одержані результати мають фундаментальне і практичне значення. Охарактеризовано роль лептинзалежної регуляції функції мітохондрій у патогенезі запального процесу в легенях та метаболічних розладів при їх коморбідному перебігу. Встановлено механізми, що сприяють нестачі енергетичного метаболізму і, внаслідок цього, обтяженню патологічного процесу при коморбідному перебігу цих захворювань. Це надає підстави для розробки патогенетичних методів лікування, спрямованих на компенсацію енергетичного метаболізму, зменшення мітохондріальної дисфункції і покращення прогнозу у пацієнтів з цією тяжкою коморбідною патологією.

Одержані результати можуть використовуватися в науковій, освітній сфері, а також у клінічній медицині з метою доповнення патофізіологічних відомостей і покращення лікування хворих із вищезазначеними поширеними тяжкими захворюваннями.

**Ключові слова:** коморбідна патологія, запалення, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, щури, високожирова дієта, ліпополісахарид, метаболізм, енергетичний обмін, легені, печінка, гепатостеатоз, мітохондрії, лептин, лептинові рецептори.

## ANNOTATION

*Aliyev R.B.* Leptin-dependent mechanisms of mitochondrial dysfunction in the comorbid course of inflammation in the lungs and metabolic disorders. - Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation of the Philosophy Dissertation for the Philosophy Doctor degree in 22 –“Health Care” in speciality 222 –“Medicine”. – Bogomoletz Institute of Physiology NASU, Kyiv, 2023.

The dissertation is devoted to determining the role of leptin-dependent regulation in mitochondrial dysfunction in LPS-induced inflammatory process in the lungs against the background of experimental metabolic disorders.

In experiments on 144 adult male Wistar rats using pathophysiological (modeling the inflammatory process and its comorbid course against the background of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus), physiological (examination of the parameters of external respiration and gas exchange, polarographic determination of the functional activity of mitochondria), biochemical (determination of the parameters of carbohydrate and lipid metabolism), morphological (ultrastructural examination of tissue samples), molecular-biological (determination of protein expression) and statistical research methods, the role of leptin-dependent regulation in mitochondrial dysfunction in the comorbid course of LPS-induced inflammatory process and experimental metabolic disorders has been established.

The obtained results are characterized by scientific novelty. The experimental model of the comorbid course of the LPS-induced inflammatory process in rats

against the background of insulin resistance caused by the use of a high-fat diet and type 2 diabetes (T2D) has been developed. It has been established for the first time that LPS-induced inflammation in the lungs against the background of insulin resistance and T2D is characterized by progressive disorders of the ultrastructure of the aerogematic barrier of the lungs, gas exchange, the structure and function of mitochondria, parameters of carbohydrate and lipid metabolism.

It has been established that the inflammatory process in the lungs is accompanied by inhibition of mitochondrial respiration, a decrease in the coupling of oxidation and phosphorylation, which can lead to a lack of ATP. During inflammation against the background of insulin resistance, there is a compensatory recovery of oxidation processes on complexes I and II of mitochondrial electron transport chain (ETC), however, lipid substrates and pyruvate are used more effectively for oxidative phosphorylation. In the case of a comorbid course with T2D, the inflammatory process, on the contrary, is accompanied by a deepening of the disorder of energy metabolism.

For the first time, a violation of leptin-dependent mechanisms of regulation of energy metabolism during LPS-induced inflammatory process in the lungs against the background of metabolic disorders was characterized. The inhibitory function of leptin on mitochondrial respiration in normal conditions and in modeling of insulin resistance using various metabolic substrates, which was mediated by mitochondrial leptin receptors, was established. It was found that LPS-induced inflammation is accompanied by an increase in leptin expression in the lungs and liver and, at the same time, a reduction in leptin-dependent regulation of the rate of oxidative phosphorylation on complex I ETC, but in case of insulin resistance - on complexes I and II ETC, in the latter case, the expression of leptin and leptin receptors was also reduced. These changes cause a violation of leptin-dependent regulation in the lungs and, to a lesser extent, in the liver, under the comorbid course of the inflammatory process and metabolic disorders.

The obtained results have fundamental and practical significance. The role of leptin-dependent regulation of mitochondrial function in the pathogenesis of the inflammatory process in the lungs and metabolic disorders in their comorbid course

has been characterized. The mechanisms contributing to the lack of energy metabolism and, as a result, the aggravation of the pathological process in the comorbid course of these diseases have been established. This provides grounds for the development of pathogenetic treatment methods aimed at compensating energy metabolism, reducing mitochondrial dysfunction, and improving prognosis in patients with this severe comorbid pathology. The obtained results can be used in the scientific, educational sphere, as well as in clinical medicine in order to supplement pathophysiological information and improve the treatment of patients with the above-mentioned common serious diseases.

**Key words:** comorbid pathology, inflammation, insulin resistance, type 2 diabetes, rats, high-fat diet, lipopolysaccharide, metabolism, energy metabolism, lungs, liver, hepatosteatosis, mitochondria, leptin, leptin receptors.

#### **Список публікацій здобувача:**

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Цапенко П, Василенко М, **Алієв Р**, Завгородній М, Козловська М, Топчанюк Л, Сидоренко А, Братусь Л, Бакуновський О, Портніченко В, Портніченко А, (2020) *Вплив високожирової дієти на розвиток інсулінорезистентності та метаболічного синдрому у щурів*. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020 – Том 5, № 3 (25), с. 441-444. DOI: [10.26693/jmbs05.03.441](https://doi.org/10.26693/jmbs05.03.441)

Ключові слова: високожирова дієта, інсулінорезистентність, ожиріння, метаболічний синдром.

2. **Aliiev R.** (2022) *Current concepts of leptin-mediated regulation of metabolism*. Bulletin of problems in biology and medicine. 2022 – Issue 4 (167), p. 9-15. DOI: [10.29254/2077-4214-2022-4-167-9-15](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-4-167-9-15)

Key words: leptin, leptin receptors, metabolic regulation mechanisms.

3. Portnychenko A, Vasylenko M, **Aliiev R**, Kozlovska M, Zavhorodnii M, Tsapenko P, Rozova K, Portnichenko V. (2023) *The prerequisites for the development of type 2 diabetes or prediabetes in rats fed a high-fat diet*.

Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2023, 14 (1), pp. 16–22. DOI: [10.15421/022303](https://doi.org/10.15421/022303) (Web of Science, Scopus)

Key words: lipid overload, streptozotocin dosage, insulin resistance, liver steatosis, SREBP-1 expression.

4. **Алієв РБ**, Розова КВ, Козловська МГ, Василенко МІ, Дубова МГ, Шаповалова АС, Портниченко АГ. (2023) *Морфологічні передумови метаболічних порушень при коморбідному перебігу запального процесу в легенях та цукрового діабету 2 типу у щурів*. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023, № 4 (55): 54-64. DOI: [10.30978/TB-2023-4-26](https://doi.org/10.30978/TB-2023-4-26) (Scopus)

Ключові слова: запалення легень, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, енергетичний метаболізм, ультраструктура клітин легень і печінки.

#### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

5. **Алієв Р**, Носар В, Розова К, Василенко М, Цапенко П, Сидоренко А, Завгородній М, Братусь Л, Портниченко А. *Енергетичний метаболізм при ЛПС-індукованому запаленні на тлі діабету 2 типу*. Науково-практична конференція з міжнародною участю Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми» Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р. С. 3.
6. Портниченко А, Гончар О, Розова К, Василенко М, Цапенко П, **Алієв Р**, Сидоренко А, Завгородній М. *Оксидативні та метаболічні порушення при пошкодженні легень щурів бактеріальним ендотоксином та їх корекція*. Науково-практична конференція з міжнародною участю Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми» Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р. С. 49-50.
7. Цапенко П, Портніченко В, Василенко М, Носар В, Гончар О, Розова К, Сидоренко А, Завгородній М, Бабічева В, **Алієв Р**, Портниченко А. *Порушення зовнішнього дихання та енергетичного обміну при ЛПС-індукованому запаленні у щурів*. Матеріали ХХ-го з'їзду Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю з дня народження академіка П.Г. Костюка. Київ, 27-

30 травня 2019 р. Фізіологічний журнал. 2019; 65, №3 (дод). С. 108.

8. **Алієв Р.** *Формування інсулінорезистентності у перебігу запалення при метаболічних розладах.* 83-й Всеукраїнський науковий медичний конгрес студентів та молодих вчених «Медицина ХХІ сторіччя» (з міжнародною участю) присвячений 91-й річниці Донецького національного медичного університету та 91-й річниці студентського наукового товариства імені професора М. Д. Довгялло. Лиман, Україна, 18-19 листопада 2021.
9. **Алієв Р,** Василенко М, Носар В, Портніченко В, Цапенко П, Шаповалова А, Розова К, Портниченко А. *Особливості перебігу ЛПС-індукованого запалення на тлі цукрового діабету 2 типу.* Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції: «Актуальні питання патологічної фізіології» (до 150-річчя кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О.Альперна ) Харків, 26 березня 2021 р. Харків: ХНМУ, 2021. С. 33-34.
10. **Aliiev R,** Kozlovska M, Tsapenko P, Zavgorodnii M, Shapovalova A, Vasylenko M, Rozova K, Portnychenko A. *Respiratory and metabolic peculiarities of LPS-induced inflammation on background of type 2 diabetes.* IV scientific and practical conference of students and young scientists with international participation «From experimental and clinical pathophysiology to the achievements of modern medicine and pharmacy» Kharkiv, Ukraine, May 19, 2022. Харків: Вид-во НФаУ, 2022. С.19.
11. **Алієв Р,** Василенко М, Завгородній М, Козловська М, Носар В, Портниченко А. *Лептинзалежна регуляція функції мітохондрій при цукровому діабеті 2 типу та запаленні.* Матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» Тернопіль, Україна, 26-28 жовтня 2022 р. Тернопіль, 2022. С.2.
12. **Aliiev R,** Kozlovska M, Vasylenko M, Rozova K, Nosar V, Portnychenko A. *Type 2 Diabetes Aggravates Metabolic and Regulatory Disturbances under Comorbid LPS-Induced Acute Lung Injury.* 8th Annual Summit on Cardiovascular, Renal and Glycemic Outcomes – The Virtual CVOT Summit 2022, Munich, Germany, 10-11 Nov 2022. P. 30 Diabetes, Metabolism, and the Heart 2022; 31:26-27.
13. Portnychenko A, **Aliiev R,** Zhukovska A, Zavhorodnii M, Kozlovska M,

- Topchanyuk L, Shapovalova A, Vasylenko M, Nosar V, Rozova K, Portnichenko V. *Features and mechanisms of acute lung injury development on the background of type 2 diabetes: the role of hypoxia*. 16th International Conference “Advances in Pneumology”. Berlin, Germany, December 8-10, 2022, ab4743\_1.
- 14.Портниченко А, Василенко М, Гончар О, Жуковська А, Портніченко В, Розова К, Цапенко П, **Алієв Р**, Завгородній М, Козловська М, Топчанюк Л. *Нові механізми патогенезу метаболічних розладів та їх особливості при коморбідному перебігу з запальним процесом у легенях*. Матеріали Пленуму українського наукового товариства патофізіологів. Тернопіль, 15–17 вересня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 67-68.
- 15.**Алієв Р.Б.**, Козловська М.Г., Василенко М.І., Портниченко А.Г. *Зміни експресії лептинових рецепторів при коморбідному перебігу запального процесу і цукрового діабету 2 типу*. Матеріали V науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації», Харків, 18 травня 2023 р. Харків: НФаУ, 2023. С. 60-61.
- 16.Portnychenko A., **Aliiev R.**, Abuwatfa S., Kozlovska M., Shapovalova A., Topchanyuk L., Gonchar O., Vasylenko M., Nosar V., Rozova K., Zhukovska A. *Mechanisms of the comorbid course of the inflammatory process and type 2 diabetes and possibilities of hypoxic correction*. XXII-і читання ім. В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (18-19 травня 2023 року). Одеса: УкрНДІ медицини транспорту, 2023. С.15-16.
- 17.Portnychenko A, **R. Aliiev**, M. Kozlovska, L. Topchanyuk, S. Abuwatfa, M. Zavorodnii, A. Zhukovska, M. Vasylenko, V. Nosar, K. Rozova. *Pneumonia course on the background of type 2 diabetes associates with disorders of energy metabolism and leptin regulation* 17th International Conference “Advances in Pneumology”. Vienna, Austria, 3-5 November 2023. Ab5027\_1.
- 18.**Алієв Р**, Носар В, Розова К, Портниченко А. *Структурні та метаболічні порушення при коморбідному перебігу запального процесу в легенях на тлі інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу*. Всеукраїнська

науково-практична конференція молодих вчених «Медична наука-2023»,  
Полтава, 2023. С.67-68.