

ПОВІДОМЛЕННЯ

про утворення разової спеціалізованої вченої ради

Заклад освіти/наукова
установа

Інститут біохімії ім. О.В.Палладіна Національної академії наук
України (ідентифікаційний код 05417288)

1. Здобувач ступеня доктора філософії

1.1. ПІБ здобувача ступеня доктора філософії	Білоус Василь Леонідович
1.2. Освітньо-наукова програма, яку завершив здобувач	48026 Освітньо-наукова програма підготовки докторів філософії в аспірантурі Інституту біохімії ім.О.В.Палладіна НАН України за спеціальністю 091 «Біологія» (091 Біологія)
1.3. Окремі елементи освітньо-наукової програми забезпечуються іншим закладом вищої освіти/ науковою установою (у тому числі іноземним)	так

2. Дисертація

2.1. Тема дисертації	Молекулярні механізми розвитку патологічних станів рогівки та розробка підходів до їх корекції
2.2. Анотація дисертації	<p>Дисертація присвячена дослідженню молекулярних механізмів розвитку патологічних станів рогівки, індукованих різними чинниками, вплив яких асоційований з гіпоксією, запаленням та неоваскуляризацією. Важливою умовою для нормального світлопропускання та забезпечення високої якості зору є аваскулярність рогівки, яка у здоровому оці підтримується за рахунок балансу між про- та антиангіогенними регуляторами. Оскільки неоваскуляризація є загрозливим станом, що спричиняє погіршення зору або його повну втрату, на сьогоднішній день пошук нових ефективних і безпечних модуляторів судиноутворення є актуальною проблемою сучасної біохімії, біомедицини та клінічної офтальмології. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у всьому світі кількість пацієнтів з очними хворобами, пов'язаними з розвитком неоваскуляризації рогівки, щорічно збільшується на 1,4 млн. з тенденцією до зростання. До факторів, що викликають неоваскулярні захворювання рогівки, відносяться фізичні травми, пил та інші абразивні матеріали, хімічні та термічні опіки, синдром сухого ока, хірургічні втручання, неконтрольоване носіння контактних лінз, інфекційний кератит, ультрафіолетове світло тощо. Хронічне запалення та неоваскуляризація є факторами, які можуть спровокувати відторгнення трансплантанту після проведення кератопластики. Через активний перебіг бойових дій в Україні особливо гостро стоїть проблема лікування поранень ока та їхніх ускладнень, оскільки значний процент від усіх видів бойових травм складають пошкодження очного яблука та проникні поранення рогівки.</p> <p>Фармакотерапія неоваскулярних захворювань рогівки за допомогою існуючих засобів, зокрема, кортикостероїдів, має</p>

обмежену ефективність і асоційована з проявом цілої низки побічних ефектів, що спонукає до розробки нових терапевтичних підходів та лікарських засобів. Серед фізіологічних інгібіторів неоваскуляризації особливу увагу привертають продукти обмеженого протеолізу плазміногену – ангіостатини (AS). Ці крингл-вмісні поліпептиди (K1-3, K1-4, K1-4,85, K1-5, K5) з різною ефективністю пригнічують ангіогенез через специфічне інгібування проангіогенного сигналіну в ендотелійних клітинах та володіють протизапальними властивостями. У відділі хімії та біохімії ферментів Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України раніше було розроблено та успішно реалізовано технологію отримання AS K1-3 та K5, ефекти яких вивчали у представленій дисертаційній роботі. Для виконання поставлених у дисертаційній роботі завдань було використано сучасні біохімічні, фізико-хімічні та імунохімічні методи (гель-електрофорез протеїнів, імуноблотинг, імуноензимний аналіз, афінна хроматографія, ензим-форез, спектрофотометричні методи), методи імунізації тварин та отримання поліклональних антитіл, методи культивування еукаріотичних клітин, гістологічні методи, тест Ефрона (визначення ступеня неоваскуляризації рогівки), методи статистичного аналізу. Отже, була сформульована мета роботи: з'ясувати молекулярні механізми розвитку патологічних станів рогівки та розробити підходи до їх корекції.

Одним із завдань представленої дисертаційної роботи було оцінити біологічну активність та біосумісність AS в експериментах *in vivo* та *in vitro*. Антиангіогенну активність AS K1-3 вивчали на моделі лужного опіку рогівки кролів. У тварин експериментальної групи опік викликали аплікацією 1 N розчину NaOH на поверхню ока. Частина тварин з опіковою травмою рогівки отримувала AS K1-3 місцево у вигляді очних крапель щоденно протягом 14 днів після опіку у дозі 0,75 мкг (1,0 мкМ розчин). За допомогою морфологічного тесту Ефрона було встановлено, що AS сприяв істотному регресу новоутворених судин у рогівці за лужного опіку. Результати морфологічного дослідження узгоджуються з даними гістологічного аналізу, які свідчать, що застосування AS зменшило ступінь дегенеративних змін, інфільтрації лейкоцитів та надмірного проростання судин в ушкодженій рогівці й сприяло регенерації епітелію. Вестерн-блот аналіз лізатів тканини рогівки показав, що опік призвів до істотного зростання рівня проангіогенного цитокіну VEGF в ушкодженій тканині (у 3,3 рази у порівнянні з контролем, $P < 0,01$), тоді як K1-3 сприяв нормалізації його вмісту. Крім того, драматичне збільшення у пошкодженій рогівці рівнів про-каспази-3 та беклін-1 (відповідно у 15,6 та 31 рази порівняно з контролем, $P < 0,001$) свідчить про активацію про-апоптотичних шляхів загибелі клітин та розвиток автофагії. Застосування K1-3 сприяло зменшенню рівня маркерів апоптозу та автофагії в рогівці після опіку відповідно у 4,5 та 12,9 разів у порівнянні з контролем ($P < 0,05$). Оскільки раніше було показано, що надактивація макрофагів рогівки тканинним дебрисом може бути однією з причин розвитку і підтримання неоваскуляризації, в роботі було досліджено вплив AS K1-3 (10-200 нМ) на метаболічну активність фагоцитарних клітин у тесті з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест). Було встановлено, що K1-3 у концентрації > 50 нМ інгібує активність клітинних дегідрогеназ макрофагів лінії J744.2 у середньому на 30% у порівнянні з інтактними клітинами ($P < 0,05$). Отже, одним з

механізмів антиангіогенної та цитопротекторної дії AS у рогівці за умов лужного опіку може реалізуватися через помірний супресорний вплив на активність резидентних макрофагів. Було встановлено, що показані ефекти AS K1-3 виявилися більш вираженими у порівнянні з відомим протекторним протеїном лактоферином (Lf), який був використаний в еквімолярній концентрації як препарат порівняння.

Обов'язковою умовою при тестуванні нових препаратів-ангіостатиків є перевірка їхніх можливих цитотоксичних властивостей на клітини очного дна, зокрема, сітківки. У представленій роботі вивчали ефекти AS K1-3 та K5 на життєздатність клітин пігментного епітелію сітківки (лінія RPE-1 hTERT) за допомогою МТТ-тесту. Було показано, що обидва варіанти ангіостатинів у діапазоні досліджуваних концентрацій 2-100 нМ не чинять цитотоксичних ефектів на клітини пігментного епітелію сітківки за умов *in vitro*. Ці дані становлять значний практичний інтерес з огляду на можливість безпечного застосування досліджуваних інгібіторів ангіогенезу з метою таргетного і специфічного пригнічення активності ендотеліальних клітин судин за терапії різних хвороб ока, асоційованих з неоваскуляризацією.

Попри значний прогрес у з'ясуванні механізмів біологічної активності фрагментів плазмінотому, інші ефекти AS у рогівці за її ушкодження, окрім інгібування проангіогенного сигналювання, залишаються наразі невивченими. Наступним завданням дисертаційної роботи було дослідити вплив двох поліпептидів AS (K1-3 і K5) на рівень протеїнів-маркерів ключових патофізіологічних патернів у моделі лужного опіку рогівки щурів. Піддослідні тварини отримували AS K1-3 місцево у вигляді очних крапель у дозі 0,075 або 0,75 мкг (у вигляді 0,1 або 1,0 мкМ розчинів відповідно) або 0,3 мкг AS K5 (1,0 мкМ) щоденно протягом 14 днів після травми. За допомогою Вестерн-блот аналізу лізатів тканини рогівки показано, що застосування AS сприяло зменшенню рівнів протеїнів-маркерів, асоційованих з гіпоксією (HIF-1 α), ангіогенезом (VEGF), ремоделюванням і фіброзом тканин (MMP-9), автофагією (beclin-1), а також стресом ендоплазматичного ретикулу (GRP-78), як основних ланок патологічного процесу. Крім того, AS K1-3 сприяв зростанню рівня протеїну щільних контактів ZO-1, що свідчить про ініціацію регенеративних процесів та реепітелізацію рогівки після лужного опіку.

Відомо, що епітеліальні клітини поверхні ока є мішенню для низки вірусів, які використовують експоновані на них рецептори для проникнення до організму. У дисертаційній роботі досліджували вплив AS на рівень рецептора SARS-CoV-2 ангіотензинконвертувального протеїну-2 (ACE2) у тканині рогівки в експериментальній моделі лужного опіку. Пошкодження поверхні ока, викликане лугом, спричинило збільшення рівня ACE2 у 7,7 разів порівняно з контролем ($P < 0,001$), що вказує на більшу вразливість пошкодженого ока до інфікування. Застосування AS K5 або K1-3 (1,0 мкМ) знижувало рівень експресії ACE2 у ушкодженій рогівці вдвічі ($P < 0,05$ порівняно з групою Опік), тоді як K1-3 у меншій концентрації (0,1 мкМ) знижував вміст ACE2 у 3,4 рази ($P < 0,05$). Отримані результати свідчать про те, що AS можуть зменшувати потенційний ризик проникнення SARS-CoV-2 через поверхню ока шляхом зниження експресії його рецептора. Також було досліджено вплив AS K1-3 і K5 на рівень маркера активованої

сателітної глії GFAP (гліальний фібрилярний кислий протеїн) у пошкодженій рогівці щурів. Слід зауважити, що в здоровій рогівці цей протеїн синтезується в слідових кількостях, що свідчить про функціонування гліальних клітин у стані фізіологічного спокою. Втім, було показано драматичне зростання вмісту GFAP у тканині рогівки за опікової травми (у 62 рази порівняно з контролем, $P < 0,001$). Слід зазначити, що K5 виявився вдвічі ефективнішим за K1-3 за здатністю інгібувати реактивацію сателітної глії, про що свідчить зменшення рівня GFAP у 10,9 разів порівняно з групою Опік ($P < 0,01$). Більша ефективність K5 може бути пов'язаною з меншими розмірами його молекул (14 кДа) у порівнянні з K1-3 (35 кДа), що визначає більшу біодоступність K5. Отримані результати свідчать на користь реалізації ангіостатинами нейропротекторних властивостей через пригнічення надмірної активації сателітної глії в пошкодженій рогівці. Загалом, дані, отримані на експериментальній моделі лужного опіку рогівки, вказують на перспективи застосування AS для розробки ефективних та безпечних офтальмологічних препаратів з комплексним механізмом захисної дії.

Відомо, що різні розлади метаболізму, які часто супроводжуються формуванням гіпо- або авітамінозних станів, призводять до порушення функціонування рогівки. Зокрема, хронічне зловживання алкоголю є частою причиною патологічних змін ока, таких як катаракта, синдром сухого ока, синдром червоного ока, нейродегенерація, які призводять до погіршення зору та сліпоті. Проте наразі мало відомо про молекулярні механізми впливу хронічного споживання алкоголю на рогівку. Тривала інтоксикація етиловим спиртом, крім впливу на орган зору власно етанолу та токсичних продуктів його метаболізму, є вкрай небезпечною через зниження рівня вітамінів групи B, особливо B1 (тіаміну). Отже, наступне завдання роботи полягало у перевірці гіпотези, що введення вітаміну B1 може чинити протекторну дію у рогівці за умов тривалого споживання етанолу. З цією метою було сформовано експериментальну модель хронічної алкоголізації, в якій щури отримували 15% розчин етанолу (EtOH) протягом 9 місяців. За тиждень до закінчення експерименту частина щурів отримувала тіамін per os у добовій дозі 25 мг/кг маси тіла. Було встановлено, що тривале споживання етилового спирту призводить до істотного зростання вмісту HIF-1 α у рогівці (у 3,24 рази порівняно з контролем, $P < 0,05$), що свідчить про розвиток гіпоксичного стану в тканині тварин з інтоксикацією. Зростання рівня інших регуляторних протеїнів – маркерів патологічних станів, асоційованих з гіпоксією (VEGF, MMP-2 і -9), свідчить про активацію шляхів проангіогенного сигналювання та ремоделювання тканини рогівки як компенсаторного механізму за умов впливу токсиканта. Деструктивні зміни, індуковані етанолом у рогівці, супроводжувалися зменшенням рівня протеїну щільних контактів ZO-1 у 2,8 рази у порівнянні з контролем ($P < 0,05$), що є ознакою руйнування цілісності епітелійного шару рогівки. Означені зміни відбувалися на тлі розвитку проапоптотичного стану в рогівці, на що вказує істотне зменшення величини співвідношення Bcl-xL/Bax у щурів за тривалого впливу етанолу (у 20 разів порівняно з контролем, $P < 0,01$). Введення тіаміну щурам, що зазнали хронічного впливу етилового спирту, в 2,6 рази зменшило рівень HIF-1 α у рогівці у порівнянні з групою EtOH ($P < 0,05$), а також

сприяло статистично достовірним змінам рівня VEGF, MMP та ZO-1 у бік нормалізації. Зростання величини співвідношення Vcl-xL/Vax у 6,5 разів за введення вітаміну B1 у порівнянні з групою EtOH ($P < 0,05$) може пояснюватися сприятливою дією вітаміну B1 на аеробний метаболізм, коригуванням мітохондрійної дисфункції, антиоксидантній та протизапальній активності тіаміну в клітинах рогівки за умов хронічної інтоксикації етанолом.

Рогівка є найбільш щільно іннервованою структурою організму (довжина нервів > 20 мм/мм² або 27 тис. рецепторів/мм², що у 300-600 разів більше, ніж у шкірі). Нейрони очного розгалуження трійчастого нерву, що іннервують рогівку, у комплексі з клітинами сателітної глії відповідають за трофіку та виживання епітеліальних клітин, функціонування слізних залоз, кліпальний рефлекс, репаративні процеси тощо. Наступним завданням роботи було дослідити вплив вітаміну B1 на вміст маркерів нейродегенерації та стану гліальних клітин у рогівці щурів, що зазнавали пролонгованої дії етанолу. Було показано, що етиловий спирт як речовина з нейротоксичними властивостями викликає нейродегенеративні зміни в рогівці, про що свідчить статистично достовірне зниження рівня ядерного маркера нейронів NeuN та втрата важкої субодиниці нейрофіламентів NF-H на тлі накопичення гіперфосфорильованого протеїну тау (ознаки дегенерації аксонів у сенсорних нервах рогівки та розвитку тауопатії).

Нейродегенеративні зміни, індуковані хронічним споживанням етанолу, супроводжувалися підвищенням реактивності сателітної глії (зростання рівня GFAP у 4,2 рази у порівнянні з контролем, $P < 0,01$). Введення тіаміну тваринам з хронічною алкогольною інтоксикацією сприяло нормалізації експресії нейрональних та гліальних маркерів у тканині рогівки, що вказує на зменшення ступеня нейродегенерації, стабілізації цитоскелета нейрональних клітин і модуляції функції сателітної глії. Отже, отримані дані доводять, що застосування тіаміну може бути науково обґрунтованим підходом для корекції нейротоксикологічного ефектів хронічного споживання етилового спирту в рогівці.

Слізна рідина забезпечує повноцінне функціонування рогівки, зокрема, завдяки наявності в ній більш ніж 3 тис. різних протеїнів. Найбільш масовим протеїном сльози є Lf – мультифункціональний протеїн, який володіє антимікробною та імуномодуляторною активністю та відіграє провідну роль в репаративних процесах, а його рівень може варіювати у залежності від ступеня пошкодження ока. Отже, наступним завданням роботи було одержати поліклональні антитіла до Lf людини для їхнього подальшого використання у визначенні цього протеїну в слізній рідині пацієнтів з непроникною травмою рогівки. Поліклональні антитіла до Lf було ізольовано із сироватки крові імунізованих кролів (титр антитіл відповідав розведенню сироватки 1:15000). Отримані високоафінні антитіла у вестерн блот аналізі розпізнавали відповідний антиген як поліпептидну зону 75 кДа, яка відповідає за молекулярною масою інтактному поліпептиду Lf людини. Було встановлено, що рівень Lf в сльозі, зібраній в пацієнтів з непроникними травмами рогівки був у 3,2 рази нижчим за цей показник у нормі ($P < 0,05$). Зміни вмісту Lf обернено корелюють з підвищенням рівня HIF-1 α , MMP-9 та AS у слізній рідині пацієнтів, що додатково підтверджують розвиток запальних процесів, асоційованих з гіпоксією в ушкодженій тканині. Крім того, слізна рідина пацієнтів з

пошкодженнями рогівки у значних кількостях містила імунореактивні продукти розщеплення Lf, а також високомолекулярні поліпептиди, які можуть відповідати комплексам Lf з іншими протеїнами, що надекспресуються за запальних процесів, зокрема, церулоплазміном. Таким чином, зниження вмісту Lf може слугувати прогностичним біомаркером перебігу ранового процесу в оці, зокрема, за непроникних травм рогівки, що є зручним для визначення в простий та неінвазійний спосіб. Згідно з наведеними даними, отримані антитіла до Lf можуть бути використані як корисний інструмент для створення новітніх тестів для діагностики очних хвороб, пов'язаних з ушкодженням рогівки.

2.3. Ключові слова дисертації	ангіостатини, рогівка, опік, неоваскуляризація, хронічний вплив етанолу, вітамін В1 (тіамін), гіпоксія, апоптоз, автофагія, MMP, нервовоспецифічні протеїни, слізна рідина, лактоферин, макрофаги, антитіла
2.4. Посилання, за яким розміщено текст дисертації	https://www.biochemistry.org.ua/images/autoref_pdf/bylous/%D0%94%D0%B8%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%8F_%D0%91%D1%96%D0%BB%D0%BE%D1%83%D1%81%20(PDFA).pdf

2.5. Публікації здобувача, зараховані для захисту

V. L. Bilous, L. G. Kapustianenko, A. A. Tykhomyrov. PRODUCTION AND APPLICATION OF ANGIOSTATINS FOR THE TREATMENT OF OCULAR NEOVASCULAR DISEASES. *Biotechnologia Acta*, 2021, 14(1), 5-24

Рік	2021
Ключові слова	angiostatins, ocular neovascular diseases, retinopathy, corneal neovascularization, antiangiogenic therapy, local gene delivery
DOI	10.15407/BIOTECH14.01.005
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://biotechnology.kiev.ua/index.php/en/journal-archive-en/2021-en/2021-no-1-en/production-and-application-of-angiostatins-for-the-treatment-of-ocular-neovascular-diseases-bilous-v-l-kapustianenko-l-g-tykhomyrov-a-a

I.V. Gavrylyak, N.K. Greben, V.L. Bilous, V.V. Korsya, D.G. Zhaboiedov, C.A. Ağca, A.O. Tykhomyrov. The levels of hypoxia- and angiogenesis-related regulators and matrix metalloproteinase 9 activity in tear fluid of patients with non-penetrating ocular traumas. *Medicni perspektivi*, 2022, 27(4), 168-176

Рік	2022
Ключові слова	tear fluid, corneal trauma, D-dimer, HIF-1 α , angiostatins, matrix metalloproteinase 9
DOI	10.26641/2307-0404.2022.4.271217
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні

Посилання	http://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/271217
A. Tykhomyrov, O. Yusova, L. Kapustianenko, V. Bilous, T. Drobotko, I. Gavryliak, N. Greben, C. A. Ağca. PRODUCTION OF ANTI-LACTOFERRIN ANTIBODIES AND THEIR APPLICATION IN ANALYSIS OF THE TEAR FLUID IN HEALTH AND CORNEAL INJURIES. <i>Biotechnologia Acta</i> , 2022, 15(5), 31-40	
Рік	2022
Ключові слова	lactoferrin, antibodies, western blot analysis, corneal wounds, tear fluid
DOI	10.15407/BIOTECH15.05.031
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://biotechnology.kiev.ua/index.php/en/journal-archive-en/2022-en/2022-no-5-en/production-of-anti-lactoferrin-antibodies-and-their-application-in-analysis-of-the-tear-fluid-in-health-and-corneal-injuries-a-tykhomyrov-o-yusova-l-kapustianenko-v-bilous-t-drobotko-i-gavryliak-n-greben-c-a-agca

O. S. Pavlova, V. L. Bilous, V. V. Korska, S. P. Stepanenko, Yu. M. Parkhomenko, A. O. Tykhomyrov. Changes in the Levels of Neurospecific Proteins and Indices of Apoptosis in the Rat Cornea at Chronic Ethanol Consumption: Protective Effects of Thiamine Administration. *Neurophysiology*, 2022, 54(1-2), 25-36

Рік	2022
Ключові слова	cornea, rats, chronic ethanol consumption, neurospecific proteins, apoptosis, thiamine
DOI	10.1007/S11062-023-09932-4
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://link.springer.com/10.1007/s11062-023-09932-4

V. L. Bilous, L. G. Kapustianenko, O. I. Yusova, V. V. Korska, V. S. Nedzvetsky, C. A. Ağca, S. V. Ziablitsev, A. O. Tykhomyrov. Angiostatins modulate ACE2 and GFAP levels in injured rat cornea and do not affect viability of retinal pigment epithelial cells. *Biopolymers and Cell*, 2023, 39(4), 299-310

Рік	2023
Ключові слова	angiostatins, corneal injury, ACE2, GFAP, RPE cells
DOI	10.7124/BC.000AA1
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	http://biopolymers.org.ua/doi/10.7124/bc.000AA1

V. L. Bilous, A. O. Tykhomyrov. Multiple effects of angiostatins in injured cornea. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 2024, 96(1), 37-48

Рік	2024
Ключові слова	alkali burn, angiostatins, beclin-1, cornea, HIF-1 α , MMP-9,

	neovascularization, VEGF, ZO-1
DOI	10.15407/UBJ96.01.037
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	http://ukrbiochemjournal.org/2024/02/multiple-effects-of-angiostatins-in-injured-cornea.html

3. Захист

3.1. Посилання, за яким здійснюватиметься онлайн-трансляція захисту	https://www.biochemistry.org.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=5996:molekularni-mehanizmi-rozvitku-patologicnih-staniv-rogivki-ta-rozrobka-pidhodiv-do-ih-korekcii-bilous-vasil-leonidovic&catid=980&lang=uk&Itemid=1285
---	---

4. Разова рада

4.1. Дата рішення Вченої ради про утворення разової ради	24.07.2024
--	------------

Голова разової ради

ПІБ	Дробот Людмила Борисівна
Місце роботи	Інститут біохімії ім. О.В.Палладіна Національної академії наук України
Посада	Завідувач відділу (Основне місце роботи)
Факультет або інший структурний підрозділ	Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України
Науковий ступінь	Доктор наук, 03.00.11 Цитологія, клітинна біологія, гістологія
Дата отримання диплома доктора філософії (кандидата наук)	-
ORCID	0000-0002-3711-2909

Публікації за тематикою дисертації

A. Yu. Zhyvolozhnyi, I. R. Horak, T. D. Skaterna, O. V. Khudiakova, S. J. Vainio, A. A. Samoylenko, L. B. Drobot. Composition of EVs markers under normoxic and hypoxic conditions depends on the expression level of adaptor protein Ruk/CIN85 in mouse renal carcinoma Renca cells. *Biopolymers and Cell*, 2021, 37(5), 325-334

Рік	2021
Ключові слова	renal cell carcinoma, extracellular vesicles, exosomes, adaptor protein Ruk/CIN85, normoxia, hypoxia
DOI	10.7124/BC.000A5E
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні

Посилання	http://biopolymers.org.ua/doi/10.7124/bc.000A5E
<p>A. Yu. Zhyvolozhnyi, I. R. Horak, D. S. Geraschenko, M. O. Gomozkova, O. O. Hudkova, S. J. Vainio, A. A. Samoilenko, L. B. Drobot. Extracellular vesicles produced by mouse breast adenocarcinoma 4T1 cells with up- or down-regulation of adaptor protein Ruk/CIN85 differentially modulate the biological properties of 4T1 WT cells. <i>The Ukrainian Biochemical Journal</i>, 2021, 93(6), 46-54</p>	
Рік	2021
Ключові слова	adaptor protein Ruk/CIN85, breast cancer, carcinogenesis, extracellular vesicles, invasion, viability and migration of cell
DOI	10.15407/UBJ93.06.046
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	http://ukrbiochemjournal.org/2021/12/extracellular-vesicles-produced-by-mouse-breast-adenocarcinoma-4t1-cells-with-up-or-down-regulation-of-adaptor-protein-ruk-cin85-differentially-modulate-the-biological-properties-of-4t1-wt-cells.html
<p>I.R. Horak, N.V. Latyshko, O.O. Hudkova, K.O. Tokarchuk, T.O. Kishko, O.I. Yusova, L.B. Drobot, A.A. Tykhomyrov. ADAPTOR PROTEIN Ruk/CIN85REGULATES REDOX BALANCE IN 4T1MOUSE BREAST CANCER CELLS EXPOSED TO PLASMIN(OGEN). <i>Experimental Oncology</i>, 2023, 44(1), 31-38</p>	
Рік	2023
Ключові слова	adenocarcinoma 4T1 cells, breast cancer, glutathione-related enzyme system, plasminogen/plasmin, reactive oxygen species (ROS), Ruk/CIN85
DOI	10.32471/EXP-ONCOLOGY.2312-8852.VOL-44-NO-1.17241
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://exp-oncology.com.ua/index.php/Exp/article/view/2022-1-11
<p>O. Hudkova, S. Luhovskyi, L. Drobot, N. Latyshko. Involvement of Cu-containing amine oxidases in the development of lung pathology in ovalbumin-induced bronchial asthma in guinea pigs. <i>The Ukrainian Biochemical Journal</i>, 2022, 94(3), 26-38</p>	
Рік	2022
Ключові слова	atopic bronchial asthma, histaminase/diamine oxidase, IL-13, lysyl oxidase, nitric oxide, semicarbazide, semicarbazide sensitive amine oxidase
DOI	10.15407/UBJ94.03.026
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	http://ukrbiochemjournal.org/2022/09/involvement-of-cu-containing-amine-oxidases-in-the-development-of-lung-pathology-in-ovalbumin-induced-bronchial-asthma-in-guinea-pigs.html

O. M. Garifulin, I. V. Zaiets, V. R. Kosach, I. R. Horak, A. I. Khoruzhenko, N. Ya. Gotsulyak, L. O. Savinska, I. V. Kroupskaya, M. Ye. Martsynyuk, L. B. Drobot, V. V. Filonenko. Alterations in S6K1 isoforms expression induce Epithelial to Mesenchymal Transition and Estrogen Receptor 1 Silencing in human breast adenocarcinoma MCF-7 cells. *Biopolymers and Cell*, 2023, 39(3), 189-200

Рік	2023
Ключові слова	S6K1 isoforms, breast cancer, MCF-7 cells, EMT, ESR1
DOI	10.7124/BC.000A9D
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	http://biopolymers.org.ua/doi/10.7124/bc.000A9D

Рецензент

ПІБ	Колибо Денис Володимирович
Місце роботи	Інститут біохімії ім. О.В.Палладіна Національної академії наук України
Посада	Головний науковий співробітник (Основне місце роботи)
Факультет або інший структурний підрозділ	Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України
Науковий ступінь	Доктор наук, 03.00.03 Молекулярна біологія
Дата отримання диплома доктора філософії (кандидата наук)	–
ORCID	0000-0002-8476-0992

Публікації за тематикою дисертації

A.A. Siromolot, O.I. Krynina, D.V. Kolybo, S.V. Komisarenko. Antiproliferative and apoptotic effects of anti-human HB-EGF neutralizing polyclonal antibodies in vitro. *Experimental Oncology*, 2023, 42(1), 25-30

Рік	2023
Ключові слова	antibodies, cancer treatment, HB-EGF, mitogenic activation, receptors
DOI	10.32471/EXP-ONCOLOGY.2312-8852.VOL-42-NO-1.14145
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://exp-oncology.com.ua/index.php/Exp/article/view/2020-1-8

Victoria Mazurenko, O. Molozhava, I. Sobko, D. Kolibo. MILK ANALYSIS BY FLOW CYTOMETRY TO IDENTIFY SUBCLINICAL UDDER INFECTION. *Journal of microbiology, biotechnology and food sciences*, 2021, 10(5), e3257

Рік	2021
Ключові слова	apoptosis in cows milk, subclinical mastitis, somatic cells count
DOI	10.15414/JMBFS.3257
Одноосібне авторство	ні

Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://office2.jmbfs.org/index.php/JMBFS/article/view/3257
Світлана Романюк, Тетяна Тихоненко, Андрій Сіромолот, Михайло Гузик, Наталія Луговська, Олександр Галкін, Тамара Кучмеровська, Денис Колибо, Сергій Комісаренко. РОЗРОБЛЕННЯ ЗАСОБУ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ ТА ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ГОМОЦИСТЕЇНУ. Science and Innovation, 2022, 18(1), 66-75	
Рік	2022
Ключові слова	homocysteine, dietary supplement, vitamins B, vitamin C, implementation, cardiovascular diseases, cognitive functions, COVID-19
DOI	10.15407/SCINE18.01.066
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://scinn-eng.org.ua/ojs/index.php/ni/article/view/187
Darii Zhukova, Daryna Katashynska, Andrii Siromolot, Svitlana Romaniuk, Denys Kolybo, Serhiy Komisarenko. Nontoxic diphtheria toxin derivatives CRM197 and B-fragment can serve as the means for targeted curcumin delivery into sensitive cancer cells. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2024, 96, 105673	
Рік	2024
Ключові слова	Curcumin, Diphtheria toxin receptor, CRM197, Cancer cell apoptosis, Cell viability assay, Targeted drug delivery, Anticancer therapy, Protein carriers
DOI	10.1016/J.JDDST.2024.105673
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224724003423
Рецензент	
ПІБ	Косякова Галина Василівна
Місце роботи	Інститут біохімії ім. О.В.Палладіна Національної академії наук України
Посада	Завідувачка відділу (Основне місце роботи)
Факультет або інший структурний підрозділ	Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України
Науковий ступінь	Кандидат наук, 03.00.04 Біохімія
Дата отримання диплома доктора філософії (кандидата наук)	23.04.2009
ORCID	0000-0002-1214-2044

Tatiana Yu. Kvitnitskaya-Ryzhova, Halyna V. Kosiakova, Sergiy P. Lugovskoy, Sergiy A. Mykhalskiy, Pavlo P. Klymenko, Svetlana P. Malysheva, Oksana S. Tkachenko. AGE-RELATED MORPHO-FUNCTIONAL CHANGES IN RATS' PANCREAS UNDER HIGH-FAT DIET-INDUCED INSULIN RESISTANCE AND ITS PHARMACOLOGICAL TREATMENT. *Wiadomości Lekarskie*, 2021, 74(2), 241-246

Рік	2021
Ключові слова	experimental insulin resistance, pancreatic islets, apoptosis, aging, N-Stearoylethanolamine
DOI	10.36740/WLEK202102112
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202102112.pdf

H. Kosiakova, A. Berdyshev, V. Dosenko, T. Drevytska, O. Herasymenko, N. Hula. The involvement of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) in anti-inflammatory activity of N-stearoylethanolamine. *Heliyon*, 2022, 8(11), e11336

Рік	2022
Ключові слова	N-Stearoylethanolamine, PPAR, NF-kB, IL-1 β , Inflammation, Insulin resistance
DOI	10.1016/J.HELIYON.2022.E11336
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S240584402202624X

Rostyslav Panchuk, Nadiya Skorokhyd, Vira Chumak, Lilya Lehka, Halyna Kosiakova, Tetyana Horid'ko, Iehor Hudz, Nadiya Hula, Anna Riabtseva, Nataliya Mitina, Alexander Zaichenko, Petra Heffeter, Walter Berger, Rostyslav Stoika. Cannabimimetic N-Stearoylethanolamine as "Double-Edged Sword" in Anticancer Chemotherapy: Proapoptotic Effect on Tumor Cells and Suppression of Tumor Growth versus Its Bio-Protective Actions in Complex with Polymeric Carrier on General Toxicity of Doxorubicin In Vivo. *Pharmaceutics*, 2023, 15(3), 835

Рік	2023
Ключові слова	doxorubicin, N-stearoylethanolamine, polymeric carriers, tumor cells, drug resistance, apoptosis, mice, blood
DOI	10.3390/PHARMACEUTICS15030835
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://www.mdpi.com/1999-4923/15/3/835

Halyna Kosiakova, Andrii Berdyshev, Tetyana Horid'ko, Olena Meged, Vitaliy Klimashevsky, Roza Matsokha, Oksana Tkachenko, Valentina Asmol'kova, Tetyana Kvitnitskaya-Ryzhova, Serhii Luhovskyi, Pavlo Klymenko,

Nadiya Hula. N-Stearoylethanolamine Exerts Cardioprotective Effects in Old Rats. *Current Aging Science*, 2024, 17(2), 144-155

Рік	2024
Ключові слова	N-stearoylethanolamine, aging, antioxidant enzymes, lipid peroxidation, proinflammatory cytokines, nitric oxide, phospholipids, cholesterol, rats
DOI	10.2174/0118746098275323231226073348
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://www.eurekaselect.com/226184/article

Офіційний опонент

ПІБ	Ушакова Галина Олександрівна
Місце роботи	Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара
Посада	Завідувач кафедри (Основне місце роботи)
Факультет або інший структурний підрозділ	Біолого-екологічний факультет
Науковий ступінь	Доктор наук, 03.00.04 Біохімія
Дата отримання диплома доктора філософії (кандидата наук)	-
ORCID	0000-0002-5633-2739

Публікації за тематикою дисертації

Y. P. Kovalchuk, H. N. Shiyntum, G. A. Ushakova. Astrocyte specific proteins content in the different parts of the rat and mongolian gerbil brain during ontogenesis. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 2021, 93(3), 13-23

Рік	2021
Ключові слова	cerebellum, glial fibrillary acid protein, hippocampus, ontogenesis, S100b, thalamus
DOI	10.15407/UBJ93.03.013
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	http://ukrbiochemjournal.org/2021/06/astrocyte-specific-proteins-content-in-the-different-parts-of-the-rat-and-mongolian-gerbil-brain-during-ontogenesis.html

A. E. Lievykh, V. A. Tkachenko, Y. V. Kharchenko, A. I. Shevtsova, G. A. Ushakova, V. I. Zhyliuk. Changes in biomarkers of endothelial function in the blood after intracerebral hemorrhage in rats with type 2 diabetes mellitus. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 2021, 12(4), 733-739

Рік	2021
Ключові слова	glycemic control, lipid profile, endothelin-1, von Willebrand factor,

	oxidative modification of proteins, advanced glycation end products
DOI	10.15421/0221101
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://medicine.dp.ua/index.php/med/article/view/784

Dmytro Shepilov, Tatiana Kovalenko, Iryna Osadchenko, Kateryna Smozhanyk, Nittaya Marungruang, Galyna Ushakova, Diana Muraviova, Frida Hållenius, Olena Prykhodko, Galyna Skibo. Varying Dietary Component Ratios and Lingonberry Supplementation May Affect the Hippocampal Structure of ApoE^{-/-} Mice. *Frontiers in Nutrition*, 2022, 9:565051

Рік	2022
Ключові слова	hippocampus, lingonberries, dietary fiber, glial cells, ApoE ^{-/-} mice, low- and high-fat diets, starch, structural synaptic plasticity
DOI	10.3389/FNUT.2022.565051
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.565051/full

Anton Lievykh, Volodymyr Zhyliuk, Viktoriia Tkachenko, Yuliia Kharchenko, Galyna Ushakova, Alla Shevtsova. Effects of edaravone on oxidative protein modification and activity of gelatinases after intracerebral hemorrhage in rats with nicotinamide-streptozotocin induced diabetes. *Journal of Biological Research - Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale*, 2022, 95:10554

Рік	2022
Ключові слова	Diabetes, brain hemorrhage, edaravone, oxidative protein modification, gelatinases
DOI	10.4081/JBR.2022.10554
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://www.pagepressjournals.org/index.php/jbr/article/view/10554

Anton Lievykh, Volodymyr Zhyliuk, Galyna Ushakova, Viktoriia Tkachenko, Yuliia Kovalchuk, Olena Dovban, Yuliia Kharchenko, Alla Shevtsova. Impact of Vitamin D3 on Carbonyl-Oxidative Stress and Matrix Metalloproteinases after Acute Intracerebral Hemorrhage in Rats with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, 23(10), 1326–1339.

Рік	2023
Ключові слова	Carbonyl-oxidative stress, matrix metalloproteinases, acute intracerebral hemorrhage, diabetes mellitus, hyperglycemia, intracerebral hemorrhage
DOI	10.2174/1871530323666230321100534
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні

таємницю / службову
інформацію

Посилання <https://www.eurekaselect.com/214804/article>

Офіційний опонент

ПІБ **Яремчук Ольга Зеновіївна**

Місце роботи Тернопільський національний медичний університет імені і.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров`я України

Посада професор (Основне місце роботи)

Факультет або інший структурний підрозділ Медичний факультет

Науковий ступінь Доктор наук, 03.00.04 Біохімія

Дата отримання диплома доктора філософії (кандидата наук) -

ORCID 0000-0001-5951-1137

Публікації за тематикою дисертації

O. Z. Yaremchuk, K. A. Posokhova. Content of GFAP in the Brain of BALB/C Mice with the Antiphospholipid Syndrome: Effects of L-Arginine and Aminoguanidine. *Neurophysiology*, 2019, 51(6), 409-415

Рік 2019

Ключові слова antiphospholipid syndrome (APS), glial fibrillary acidic protein (GFAP), cerebellum, cerebral hemispheres, L-arginine, aminoguanidine

DOI 10.1007/S11062-020-09836-7

Одноосібне авторство ні

Містить державну таємницю / службову інформацію ні

Посилання <http://link.springer.com/10.1007/s11062-020-09836-7>

O. Z. Yaremchuk. INFLUENCE OF L-ARGININE AND AMINO GUANIDINE ON THE CASPASE-3 AND β -ACTIN CONTENT IN EXPERIMENTAL PREGNANT MOUSE MODEL WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*, 2020, 1(1), 215

Рік 2020

Ключові слова nitric oxide, interleukins, pregnancy, mice

DOI 10.29254/2077-4214-2020-1-155-215-218

Одноосібне авторство так

Містить державну таємницю / службову інформацію ні

Посилання [https://vpbm.com.ua/en/vyipusk-1-\(155\),-2020/13642](https://vpbm.com.ua/en/vyipusk-1-(155),-2020/13642)

Яремчук О. З., Посохова К. А., Гузик М. М. Вплив аміногуанідину на вміст гліального фібрилярного кислого протеїну у мозочку при експериментальному антифосфоліпідному синдромі на фоні вагітності. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2020; 1(89):36-43

Рік	2020
Ключові слова	antiphospholipid syndrome, cerebellum, nitric oxide, glial fibrillary acidic protein, aminoguanidine
DOI	-
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://web.archive.org/web/20201106023443id_/http://ecpb.org.ua/pdf/89/1/89.01.036.pdf

O. Z. Yaremchuk. Contents of Myelin Basic Protein and Autoantibodies against Brain Proteins in the Experimental Antiphospholipid Syndrome. *Neurophysiology*, 2020, 52(2), 116-123

Рік	2020
Ключові слова	antiphospholipid syndrome, myelin basic protein (MBP), autoantibodies, nitric oxide, cerebellum, cerebral hemispheres, pregnant BALB/c mice
DOI	10.1007/S11062-020-09860-7
Одноосібне авторство	так
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://link.springer.com/10.1007/s11062-020-09860-7

N. Mekhno, A. Dovgalyuk, M. Korda, O. Yaremchuk. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and nitric oxide modulators attenuate the proinflammatory cytokine pattern in experimental antiphospholipid syndrome in mice. *Cell and Organ Transplantation*, 2024, 12(1), undefined

Рік	2024
Ключові слова	antiphospholipid syndrome, interleukins, TNF- α , nitric oxide, mesenchymal stem cells, bronchoalveolar lavage
DOI	10.22494/COT.V12I1.163
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://transplantation.org/2024-12-1/article-04/

Підтвердження

Я підтверджую, що:

- я належним чином уповноважений/а закладом освіти/науковою установою на подання цього повідомлення, і за потреби надам документ, який підтверджує ці повноваження
- усі відомості, викладені у цьому повідомленні, є достовірними

Документ підписаний електронним підписом

Гришук Олена Олександрівна

7/25/2024