

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	Грабовський Олексій Олегович
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	Структура, функції та молекулярні механізми інгібування активних сайтів ключових протеїнів гемостазу
2.2. Анотація дисертації	<p>Гемостатична система - це комплекс судинних, тромбоцитарних і гуморальних компонентів плазми крові, які забезпечують швидке припинення кровотечі при ушкодженні судин. В разі порушення регуляторних механізмів гемостазу виникає надмірна продукція тромбіну, що може призвести до утворення внутрішньосудинних тромбів і спричинити тромботичні ускладнення. Тому вивчення молекулярних механізмів тромбоутворення є важливим завданням біохімії, а пошук шляхів ефективного запобігання утворенню тромбу в судині - важливе питання сучасної медицини та біохімії. Зважаючи на це, створення нових лікарських препаратів, направлених на попередження тромбоутворення, є доволі актуальним на сьогоднішній день. Існує кілька стратегій пошуку таких препаратів. Найперспективнішим та унікальним напрямком, започаткованим у Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, є інгібування полімеризації фібрину як на стадії формування протофібрил, так і на стадії їхньої латеральної асоціації. Розуміння механізмів міжмолекулярних взаємодій молекул фібрину та пошук нових сайтів полімеризації може стати запорукою створення нових активних і селективних низькомолекулярних інгібіторів та синтетичних пептидів. Застосування методів молекулярного моделювання, таких як: моделювання структур протеїнів та молекулярна динаміка, разом з методами класичної біохімії можуть розширити знання про механізми полімеризації фібрину. Друга стратегія - класична - полягає в розробці інгібіторів активованих факторів зсідання крові, основною функцією яких є участь в ензиматичних реакціях коагуляційного каскаду. В фармацевтичній галузі пошук інгібіторів проводять за допомогою як високопродуктивного, так і віртуального скринінгу. Швидкість, дешевизна, можливість пояснити механізм дії сполук робить</p>

останню технологію все більш популярною. Основними і найбільш точними методами віртуального скринінгу є молекулярний докінг та пошук за подібністю. Їхнє застосування дозволяє проаналізувати мільйонні бібліотеки органічних сполук і відібрати декілька сотень для перевірки їх активності *in vitro*. Ключовою мішенню застосування таких інгібіторів є фактор Ха, який у активній формі безпосередньо активує протромбін. Попри те, що головною функцією протеїнів системи гемостазу є зупинка кровотечі та підтримка крові в рідкому стані, все більше даних ілюструє факт їхнього залучення в інші як фізіологічні, так і патологічні процеси. До таких поліфункціональних протеїнів належить, зокрема, активатор плазміногену урокіназного типу, який залучений не тільки в процес фібринолізу, а й бере участь в імунній відповіді (вродженій і набутій), сперматогенезі, ангиогенезі та рості пухлин. Відповідно, розробка молекул, здатних інгібувати активність урокінази, становить значний інтерес. Отже, представлену дисертаційну роботу було присвячено дослідженню структури, функцій та способів інгібування сайтів міжмолекулярних взаємодій таких ключових сайтів мішеней: центрів полімеризації фібриногену, активного центру фактора Ха та урокінази. Робота включала в себе комплекс заходів, спрямованих на ідентифікацію сайтів міжмолекулярних взаємодій, молекулярний докінг та динаміку, перевірку *in vitro* та *in vivo*. Для досягнення поставлених цілей методами хроматографії, що розділяє за розміром, турбідиметрії та електронної мікроскопії вивчено комплексоутворення фібрину з продуктами гідролізу фібрин(оген)у, ефекти поліпептидів (структурних аналогів суперспірального регіону молекули фібрину), а також низькомолекулярних сполук калікс[4]аренового ряду на процес полімеризації фібрину. З використанням підходів *in silico* створено просторові моделі таких взаємодій, спрогнозовано оптимальні конформації молекул та структури ефекторів, верифіковано експериментальні дані. Методами ензиматичного аналізу, коагулометрії та агрегатометрії вивчено інгібіторну дію низькомолекулярних сполук з бібліотеки, створеної *in silico*, на активність фактора Ха *in vitro*. Крім того, апробовано обрані сполуки-інгібітори *in vivo* за умов внутрішньовенного введення щурам. Методами ензиматичного аналізу та з використанням підходів клітинної біології досліджували дію низькомолекулярних сполук з бібліотеки, створеної *in silico*, на активність урокінази. Перевіряли обрані сполуки на моделі проліферації клітин у культурі. Проведено дослідження формування потрійного комплексу методом гель-проникної хроматографії у різних системах: у системі "фібрин desAB, D-димер, D-регіон", у системі "фібрин desAB, D-димер, D-регіон у присутності пептиду GHRP", а також у системі "фібрин desAB, D-димер, D-регіон у системі за присутності фрагменту B β 1-42". Показано, що за присутності пептиду GHRP, що конкурує з центром полімеризації «В» за центри полімеризації «b», які розташовано у D-регіонах, потрійний комплекс не формується. В той самий час у суміші desAB, D-димеру та D-фрагменту за присутності фрагменту B β 1-42 потрійний комплекс формується, що вказує на необхідність залучення лише «В»-«b» центрів полімеризації фібрину. Результати турбідиметричних досліджень узгоджуються з даними по комплексоутворенню і доводять, що D-фрагмент посилює інгібіторний ефект D-димеру, і, таким чином, разом ці фрагменти проявляють адитивний ефект, що, у свою

чергу, підтверджує включення третього D-регіону в DD-E-тріаду. За допомогою електронної мікроскопії було показано, що фібрили полімерного фібрину не зазнають помітних змін за умов формування у присутності D-димеру, оскільки спорідненість останнього до мономерного фібрину менша, ніж між молекулами самого мономерного фібрину. В результаті, попри меншу швидкість фібриноутворення, згусток формується все ж із протофібрил та фібрил фібрину без включення D-димеру – тобто після того, як D-димер витісняється зі структури молекулами фібрину. Проте, за присутності D-димеру та D-фрагменту формуються «дефектні» протофібрили, а з них – фібрили, які є загалом тоншими; спостерігається інтенсивне галуження тонких фібринових ниток. Вочевидь, така порушена структура і призводить до зростання кінцевої мутності згустку фібрину за присутності еквімолярної суміші D-димера та D-фрагмента. Методами комп'ютерного моделювання було побудовано теоретичні моделі потрібного комплексу і галуження протофібрил за рахунок включення третього D-регіону в DD-E-тріаду. Для дослідження міжмолекулярної взаємодії ряду сполук калікс[4]аренового ряду з молекулою фібрину було побудовано відсутні ділянки кристалографічної структури фібриногену (PDB ID:3GHG), а власне ділянку α -ланцюга 17-26, до якої входить центр полімеризації «А», що є сайтом зв'язування калікс[4]аренів. Побудовано 3D-структури калікс[4]аренів з різною кількістю залишків бісфосфонової кислоти та проведено послідовно молекулярний докінг і молекулярну динаміку. Показано формування водневих зв'язків і сольових містків між позитивнозарядженими амінокислотними залишками α -ланцюга фібрину та бісфосфоновими залишками калікс[4]аренів, причому при зменшенні кількості з трьох до двох залишків міцність комплексу значно зменшується. Це було підтверджено в експериментах з розрахунку абсолютної вільної енергії зв'язування. Для дослідження взаємодії пептидів, що імітують послідовності суперспіральної ділянки молекули фібрину, з молекулою фібрину використано турбідиметричний метод і показано інгібуючий вплив пептидів на полімеризацію фібрину. Для встановлення міжмолекулярних взаємодій між ними отримано ряд конформацій пептидів. Структури пептидів A α 91-103 MEILRGDFSSANN, B β 125-135 QKRQKQVKDN та γ 69-77 NPDESSKPN отримано за допомогою молекулярної динаміки і кластеризації з використанням Dihedral Principal Component Analysis. Встановлено два потенційні сайти взаємодії, що розміщені в суперспіральній ділянці молекули фібрину, і проведено докінг пептидів в один з сайтів. Створено фінальну фокусну бібліотеку низькомолекулярних сполук – інгібіторів фактора Ха. Проведено *in vitro* біологічний скринінг низькомолекулярних сполук потенційних інгібіторів фактора Ха. Показано, що у збагаченій тромбоцитами плазмі крові людини інгібітори фактора Ха концентраційно залежно ефективно інгібують агрегацію тромбоцитів та затримують фібриноутворення. Виявлені закономірності свідчать про ефективне гальмування генерації тромбіну внаслідок прямого інгібування фактора Ха. Вибрано сполуки з вираженою інгібіторною активністю щодо фактора Ха для перевірки їх дії *in vivo*. На моделях *in vivo* продемонстровано інгібіторний ефект досліджуваних низькомолекулярних сполук, про що свідчить відсутність процесу агрегації тромбоцитів та процесу фібриноутворення. З використанням молекулярного докінгу та

молекулярної динаміки проведено пошук низькомолекулярних сполук, які є ефективними інгібіторами урокіназного активатора плазміногену. Інгібітор, що мав найвищу афінність до активного центру ензиму ($IC_{50} = 2,5 \mu M$), також ефективно пригнічував проліферацію пухлинних клітин у культурі ($IC_{50} = 24.5 \mu M$). Дана сполука може бути використана як основа для подальшого раціонального дизайну з метою підвищення її специфічності та селективності. Отже, запропоновані сполуки є потенційними неімуногенними та ефективними засобами з антитромботичною та антиметастатичною дією відповідно. Подальше дослідження створених сполук є перспективним для розробки терапевтичних препаратів. Проведені дослідження є вагомим кроком на шляху до розуміння тонких молекулярних механізмів формування протофібрил фібрину, фібрил та формування тривимірної сітки фібрину – основи тромбу. Створені у рамках виконання роботи молекулярні ефектори (пептиди, калікс[4]арени, низькомолекулярні інгібітори ензимів) можуть розглядатися як основа для створення антитромботичних та антиметастатичних препаратів.

2.3. Ключові слова дисертації	Proteins, fibrin(ogen), calix[4]arene, enzymes, urokinase, hemostasis, platelets, molecular dynamics, molecular docking, computer simulation, molecular structure, virtual screening, inhibitor, serine proteinases, cancer
2.4. Посилання, за яким розміщено текст дисертації	https://biochemistry.org.ua/images/autoref_pdf/grabovskiy/%D0%94%D0%98%D0%A1%D0%95%D0%A0%D0%A2%D0%90%D0%A6%D0%86%D0%AF_%D0%93%D1%80%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%B2%D1%81%D1%8C%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D0%9E%D0%9E.pdf

2.5. Публікації здобувача, зараховані для захисту

Hrabovskiy O, Syrko M. Detection of Ternary Complex of Fibrin DesAB with D-Dimer and D-Fragment of Fibrin. *Biotechnol Acta*. 2023;16(2):21-23.

Рік	2023
Ключові слова	Fibrin, D-dimer, D-region, fibrin polymerization, docking
DOI	10.15407/biotech16.02.021
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службу інформацію	ні
Посилання	https://biotechnology.kiev.ua/index.php/en/journal-archive-en/2023-en/2023-no2-en/detection-of-ternary-complex-of-fibrin-desab-with-d-dimer-and-d-fragment-of-fibrin-o-hrabovskiy-m-syrko

Kucheriavyi Y, Hrabovskiy O, Rebriev AV, Stohnii Y. Limited Proteolysis of Fibrinogen αC -Region Reveals Its Structure. *Biotechnol Acta*. 2022;15(2):60.

Рік	2022
Ключові слова	αC -region, fibrinogen, C-terminal, proteases
DOI	10.15407/biotech15.02.060
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службу	ні

інформацію	
Посилання	https://biotechnology.kiev.ua/index.php/en/?option=com_content&view=article&id=85:2011-11-04-19-51-43&catid=19:2008no3&Itemid=21

Pyrogova L, Makogonenko Y, Hrabovskyi O, Marunych R, Bereznytskyj G, Gogolinskaya G. Chlorine-Binding Structures: Role and Organization in Different Proteins. *Ukr Biochem J.* 2021;93(4):5-17.

Рік	2021
Ключові слова	Chloride anion, chloride-binding site, fibrin, protein structure
DOI	10.15407/ubj93.04.005
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службу інформацію	ні
Посилання	http://ukrbiochemjournal.org/2021/09/chlorine-binding-structures-role-and-organization-in-different-proteins.html

Ahishev D, Hrabovskyi O. Synthesis of Calix[4]arenes with Fixed Conformation as Potential Inhibitors of Fibrin Polymerization. *Biotechnol Acta.* 2023;16(2):7-10.

Рік	2023
Ключові слова	Calix[4]arene, fibrin polymerization, organic synthesis, bioinformatics
DOI	10.15407/biotech16.02.007
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службу інформацію	ні
Посилання	https://biotechnology.kiev.ua/index.php/en/journal-archive-en/2023-en/2023-no2-en/synthesis-of-calix-4-arenes-with-fixed-conformation-as-potential-inhibitors-of-fibrin-polymerization-d-m-ahishev-o-o-hrabovskyi

Vidovic T, Dakhovnik A, Hrabovskyi O, MacArthur MR, Ewald CY. AI-Predicted mTOR Inhibitor Reduces Cancer Cell Proliferation and Extends the Lifespan of *C. elegans*. *Int J Mol Sci.* 2023;24:7850.

Рік	2023
Ключові слова	AI drug discovery, mTOR, rapalog, <i>C. elegans</i> , cancer, longevity
DOI	10.3390/ijms24097850
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службу інформацію	ні
Посилання	https://www.mdpi.com/1422-0067/24/9/7850

Комісаренко С., Чернишенко В., Макогоненко Є., Пирогова Л., Луговська Н., Горницька О., Грабовський О. Спосіб інгібування полімеризації фібрину синтетичними пептидами, які імітують фрагменти суперспіральної ділянки фібрин(огену). №143853. Заявка u202002124. від 30.03.2020. Опубл. 29.12.2020.

Рік	2020
-----	------

Ключові слова	інгібування, полімеризація фібрину, синтетичні пептиди
DOI	-
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://iprop-ua.com/inv/97ik7jrg/

3. Захист

3.1. Посилання, за яким здійснюватиметься онлайн-трансляція захисту	https://biochemistry.org.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=5927:struktura-funkcii-ta-molekularni-mehanizmi-ingibuvanna-aktivnih-sajtiv-klucovih-proteiniv-gemostazu-grabovskij-o-o&catid=980&lang=uk&Itemid=1285
---	---

4. Разова рада

4.1. Дата рішення Вченої ради про утворення разової ради	20.12.2023
--	------------

Голова разової ради

ПІБ	Борисова Тетяна Олександрівна
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, 03.00.04 Біохімія
Дата отримання диплома доктора філософії (кандидата наук)	-
ORCID	0000-0002-6533-1420

Публікації за тематикою дисертації

Galkin M, Topcheva O, Priss A, Borisova T, Shvadchak VV. Dopamine-Induced Oligomers of α -Synuclein Inhibit Amyloid Fibril Growth and Show No Toxicity. ACS Chem Neurosci. 2023 Nov 15;14(11):2027-2034

Рік	2023
Ключові слова	Parkinson's disease, amyloid, dopamine, inhibitor, synuclein oligomer
DOI	10.1021/acchemneuro.2c00815
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acchemneuro.2c00815

Rayevsky A, Poturai A, Kravets I, Pashenko A, Borisova T, Tolstanova G, Volochnyuk D, Borysko P, Vadzyuk

O, Aliksieieva D, et al. In Vitro Evaluation of In Silico Screening Approaches in Search for Selective ACE2 Binding Chemical Probes. *Molecules*. 2022 Sep 15;27:5400

Рік	2022
Ключові слова	QSAR modeling, molecular docking, Nephilysin, angiotensin-converting enzyme, selective ACE2 enzyme binding, blood-brain barrier penetration, enzymology inhibition assay adjustment, in vitro studies
DOI	10.3390/molecules27175400
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://www.mdpi.com/1420-3049/27/17/5400

Krisanova N, Pozdnyakova N, Pastukhov A, Dudarenko M, Shatursky O, Gnatyuk O, Afonina U, Pyshev K, Dovbeshko G, Yesylevskyy S, Borisova T. Amphiphilic anti-SARS-CoV-2 drug remdesivir incorporates into the lipid bilayer and nerve terminal membranes influencing excitatory and inhibitory neurotransmission. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2022 Aug 1;1864(8):183945

Рік	2022
Ключові слова	COVID-19, Anti-SARS-COV-2 drug, Antiviral drug, Amphiphilicity, Synaptic neurotransmission, Excitation, Inhibition, Exocytosis, Synaptic vesicle acidification, Brain nerve terminals, Molecular dynamics simulations, FTIR spectroscopy, Planar phospholipid bilayer membranes
DOI	10.1016/j.bbamem.2022.183945
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273622000840

Kravets IO, Dudenko DV, Pashenko AE, Borisova TA, Tolstanova GM, Ryabukhin SV, Volochnyuk DM. Virtual Screening in Search for a Chemical Probe for Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2). *Molecules*. 2021 Dec 14;26(24):7584

Рік	2021
Ключові слова	Virtual screening, drug discovery, molecular docking, angiotensin-converting enzyme 2, ACE2, SARS-CoV-2, molecular probe, inhibitors, REAL database
DOI	10.3390/molecules26247584
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://www.mdpi.com/1420-3049/26/24/7584

Рецензент

ПІБ	Костерін Сергій Олексійович
Місце роботи	Інститут біохімії ім. О.В.Палладіна Національної академії наук України

Посада	Заступник директора з наукової роботи (Основне місце роботи)
Факультет або інший структурний підрозділ	Адміністрація Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України
Науковий ступінь	Доктор наук, 03.00.04 Біохімія
Дата отримання диплома доктора філософії (кандидата наук)	-
ORCID	0000-0003-2961-5554

Публікації за тематикою дисертації

Kobzar OL, Cherenok SO, Kosterin S, Kalchenko V, Vovk A. Biologically Active Calixarene Phosphonic Acids. Ukr Bioorg Acta. 2022;17:3-13

Рік	2022
Ключові слова	calix[4]arene, phosphonic acids, enzymes, proteins, inhibition
DOI	10.15407/bioorganica2022.02.003
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://bioorganica.com.ua/index.php/journal/article/view/29

Danylovych HV, YuV D, Rodik RV, Hurska VT, Kalchenko VI, Kosterin SO. Calix[4]arenes Modulate Ca²⁺-Dependent Processes in Smooth Muscle Cell Mitochondria. Chem Res J. 2020;4(6):109-122.

Рік	2020
Ключові слова	calix[4]arenes, mitochondria, smooth muscle, calcium, nitric oxide
DOI	10.15407/fz62.05.027
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://fz.kiev.ua/index.php?abs=1316

Labyntseva R, Yavorovska V, Bevza A, Drapailo A, Kalchenko V, Kosterin S. Thiacalix[4]arenetetraphosphonate Eliminates Inhibitory Effects of Heavy Metals on Smooth Muscle Myosin S1 ATPase Activity. World J Biochem Mol Biol. 2018;3(2):46-54

Рік	2018
Ключові слова	Myosin S1, Zn, Thiacalix[4]arenes, ATPase activity, Molecular docking, Smooth muscle, Uterus
DOI	10.1186/s11671-018-2630-2
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://link.springer.com/article/10.1186/s11671-018-2630-2

Mazur II, Veklich TO, Shkrabak OA, Mohart NA, Demchenko AM, Gerashchenko IV, Rodik RV, Kalchenko VI,

Kosterin SO. Selective Inhibition of Smooth Muscle Plasma Membrane Transport Ca²⁺,Mg²⁺-ATPase by Calixarene C-90 and Its Activation by IPT-35 Compound. Gen Physiol Biophys. 2018;37(2):223-231

Рік	2018
Ключові слова	PMCA, Smooth muscle cell, Calixarene, Cyclopenta[d]pyrimidine derivative
DOI	10.4149/gpb_2017035
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	http://www.elis.sk/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage.tpl&product_id=5625&category_id=143&option=com_virtuemart&vmcchk=1&Itemid=1

Веклич ТО, Шкрабак ОА, Родік РВ, Кальченко ВІ, Костерін СО. Калікс[4]арени С-107 і С-90 вбудовуються у ліпідний бішар плазматичних мембран і змінюють їхню структуру. Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii. 2020;18(3):465-471

Рік	2020
Ключові слова	Ca ²⁺ , Mg ²⁺ -ATPase, Na ⁺ , K ⁺ -ATPase, plasmatic membrane, myometrium, calix[4]arene
DOI	-
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://www.imp.kiev.ua/nanosys/media/pdf/2020/3/nano_vol18_iss3_p465p471_2020.pdf

Данилович ЮВ, Данилович ГВ, Святненко МД, Єсипенко ОА, Кальченко ВІ, Костерін СО. Халконовмісні калікс[4]арени як перспективні ефектори функціональної активності мітохондрій гладенького м'язу. Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii. 2022;20(1):263-278

Рік	2022
Ключові слова	calix[4]arenes, mitochondria, transport of calcium, reactive oxygen and nitrogen species, bioenergetics, smooth muscle
DOI	-
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://www.imp.kiev.ua/nanosys/media/pdf/2022/1/nano_vol20_iss1_p0263p0278_2022.pdf

Рецензент

ПІБ	Тихомиров Артем Олександрович
Місце роботи	Інститут біохімії ім. О.В.Палладіна Національної академії наук України

Посада	Старший науковий співробітник (Основне місце роботи)
Факультет або інший структурний підрозділ	Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України
Науковий ступінь	Доктор наук, 03.00.04 Біохімія
Дата отримання диплома доктора філософії (кандидата наук)	-
ORCID	0000-0003-2063-4636

Публікації за тематикою дисертації

Kapustianenko L, Grinenko T, Rebriev A, Yusova O, Tykhomyrov A. Identification of the Binding Site for Plasminogen Kringle 5 in the α -Chain of Fibrin(ogen) D-Fragment. Ukr Biochem J. 2020;92(3):46-57

Рік	2020
Ключові слова	binding site, fibrinogen, fibrinolysis, kringle 5, plasminogen, α -chain of fibrin D-fragment
DOI	10.15407/ubj92.03.046
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	http://ukrbiochemjournal.org/2020/08/identification-of-the-binding-site-for-plasminogen-kringle-5-in-the-alpha-chain-of-fibrinogen-d-fragment.html

Tykhomyrov A, Zhernosekov D, Grinenko T. Plasminogen Modulates Formation and Release of Platelet Angiogenic Regulators. Ukr Biochem J. 2020;92(1):31-40

Рік	2020
Ключові слова	Angiogenesis, angiostatins, plasminogen, platelets, vascular endothelial growth factor (VEGF)
DOI	10.15407/ubj92.01.03
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	http://ukrbiochemjournal.org/2020/02/plasminogen-modulates-formation-and-release-of-platelet-angiogenic-regulators.html

Tykhomyrov A, Yusova E, Grinenko T, Goncharenko T, Kapustyanenko L, Sobchenko A. Production and Characterization of Antibodies to Tissue Plasminogen Activator: Application for the Platelet Flow Cytometry Assay. Biotechnol Acta. 2020;13(5):62-72

Рік	2020
Ключові слова	plasminogen activator of tissue type (tPA), immunization, polyclonal antibodies, platelets, flow cytometry
DOI	10.15407/biotech13.05.062
Одноосібне авторство	ні
Містить державну	ні

таємницю / службову
інформацію

Посилання <https://biotechnology.kiev.ua/index.php/en/journal-archive-en/2020-en/2020-no-5-en/production-and-characterization-of-antibodies-to-tissue-plasminogen-activator-application-for-the-platelet-flow-cytometry-assay-e-i-yusova-t-v-grinenko-t-o-goncharenko-l-g-kapustyanenko-a-a-sobchenko-a-a-tykhomyrov>

Tykhomyrov A, Zhernosekov D, Guzyk M, Korsa V, Grinenko T. Plasminogen Modulates Formation of Reactive Oxygen Species in Human Platelets. Ukr Biochem J. 2018;90(6)

Рік 2018

Ключові слова flow cytometry, H2DCF-DA, MTT test, plasminogen, platelets, reactive oxygen species (ROS)

DOI 10.15407/ubj90.06.031

Одноосібне авторство ні

Містить державну
таємницю / службову
інформацію ні

Посилання <http://ukrbiochemjournal.org/2018/11/plasminogen-modulates-formation-of-reactive-oxygen-species-in-human-platelets.html>

Офіційний опонент

ПІБ **Галенова Тетяна Іванівна**

Місце роботи Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Посада асистент (Основне місце роботи)

Факультет або інший
структурний підрозділ ННЦ "Інститут біології та медицини"

Науковий ступінь Кандидат наук, 03.00.04 Біохімія

Дата отримання диплома
доктора філософії (кандидата
наук) 17.05.2012

ORCID 0000-0003-2973-2646

Публікації за тематикою дисертації

Rachkovska A, Krenytska D, Karbovskyy V, Halenova T, Raksha N, Vovk T, Savchuk O, Liubenko D, Falalyeyeva T, Ostapchenko L, Abenavoli L. Characteristics of Products of Fibrinogen Origin in the Presence of Anti- SARS-CoV-2 IgG in the Bloodstream. Rev Recent Clin Trials. 2023;18(1):69-75

Рік 2023

Ключові слова D-dimers, Virus SARS-CoV-2, bloodstream, fibrinogen, hemostasis system, immunoglobulin G

DOI 10.2174/1574887118666221219115856

Одноосібне авторство ні

Містить державну
таємницю / службову
інформацію ні

Посилання <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/>

Raksha N, Halenova T, Vovk T, Beregova T, Maievska T, Tomchuk V, Savchuk O, Ostapchenko L. Isolation and Partial Characterization of Serine Proteases from Jellyfish of the Antarctic Region. *J App Biol Biotech.* 2023;11(2):144-150

Рік	2023
Ключові слова	Jellyfish, The Antarctic region, Serine proteases, Isolation, Biochemical characterization
DOI	10.7324/JABB.2023.110214
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://jabonline.in/abstract.php?article_id=914&sts=2

Synelnyk T, Vovk T, Halenova T, Tytarenko V, Raksha N, Savchuk O, Falalyeyeva T, Ostapchenko L, Yakovlev P, Kozyk M, Thorley D, Strubchevska K. Evaluation of proteolytic activity and serine proteases distribution in plasma from patients with bladder cancer. *Front Med (Lausanne).* 2023 Nov 15;10:12768

Рік	2023
Ключові слова	bladder cancer, serine proteases, proteolysis, plasminogen, elastase, electrophoresis
DOI	10.3389/fmed.2023.1276882
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10685322/

Marynenko T, Halenova T, Raksha N, Vovk T, Tyravska Y, Savchuk O, Ostapchenko L. Coagulation Markers in Patients With Coronary Artery Disease. *J Biol Res - Bollettino Della Società Italiana Di Biologia Sperimentale.* 2022 Mar;95(1)

Рік	2022
Ключові слова	coronary artery disease, soluble fibrin monomer complexes, fibrinogen, prothrombin, vitamin K-dependent proteins, size exclusion chromatography
DOI	10.4081/jbr.2022.10259
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://www.pagepressjournals.org/index.php/jbr/article/view/10259

Raksha N, Udovychenko I, Halenova T, Vovk T, Savchuk O, Ostapchenko L. Purification and Biochemical Characterization of Fibrino(geno)lytic Enzymes from Tissues of Antarctic Hydrobionts. *Ukr Antarct J.* 2020; (1):69-81

Рік	2020
Ключові слова	fibrino(geno)lytic enzymes, hemostasis, Antarctic hydrobionts

DOI	10.33275/1727-7485.1.2020.380
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	http://uaj.uac.gov.ua/index.php/uaj/article/view/380

Udovychenko I, Halenova T, Artemenko O, Vovk T, Raksha N, Savchuk O, Ostapchenko L. Modulation of Platelet Functions by European Toad (Bufo Bufo) Skin Secretions Components. Biomed Biotechnol Res J (BBRJ). 2023 Jan-Mar;7(1):60-66

Рік	2023
Ключові слова	Amphibian skin secretions, platelet activation, platelet adhesion, platelet aggregation, platelets
DOI	10.4103/bbrj.bbrj_362_22
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://journals.lww.com/bbrj/fulltext/2023/07010/modulation_of_platelet_functions_by_european_toad.9.aspx

Офіційний опонент

ПІБ	Гурмач Василь Васильович
Місце роботи	Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України
Посада	науковий співробітник (Основне місце роботи)
Факультет або інший структурний підрозділ	Відділ молекулярної та квантової біофізики
Науковий ступінь	Кандидат наук, 03.00.02 Біофізика
Дата отримання диплома доктора філософії (кандидата наук)	01.09.2016
ORCID	0000-0002-0844-1586

Публікації за тематикою дисертації

Al Kury L, Papandreou D, Hurmach V, Dryn D, Melnyk M, Platonov M, Prylutsky Y, Ritter U, Scharff P, Zholos A. Single-Walled Carbon Nanotubes Inhibit TRPC4-Mediated Muscarinic Cation Current in Mouse Ileal Myocytes. Nanomaterials. 2021;11:3410

Рік	2021
Ключові слова	single-walled carbon nanotubes, TRPC4 channels, smooth muscle cell, gastrointestinal tract, computer simulation, patch clamp technique
DOI	10.3390/nano11123410
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні

Посилання	https://www.mdpi.com/2079-4991/11/12/3410
Hurmach V, Khrapatiy S, Zavodovskiy D, Prylutskiy Yu, Täuscher E, Ritter U. Modeling of Single-Walled Carbon Nanotube Binding to Nitric Oxide Synthase and Guanylate Cyclase Molecular Structures. <i>Neurophysiology</i> . 2020;52:110-115	
Рік	2020
Ключові слова	single-walled carbon nanotubes, nitric oxide synthase, guanylate cyclase, molecular structure, computer simulation
DOI	10.1007/s11062-020-09859-0
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://link.springer.com/article/10.1007/s11062-020-09859-0#article-info

Malashchuk A, Chernykh A, Hurmach V, Platonov M, Onopchenko O, Zozulya S, Daniliuc C, Dobrydnev A, Kondratov I, Moroz Y, Grygorenko O. Synthesis, biological evaluation, and modeling studies of 1,3-disubstituted cyclobutane-containing analogs of combretastatin A4. *J Mol Struct*. 2020 Jun 15;1210:128025.

Рік	2020
Ключові слова	Combretastatin, Conformational restriction, Cyclobutane, Molecular dynamics, Tubulin
DOI	10.1016/j.molstruc.2020.128025
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022286020303501

Melnyk M, Ivanova I, Dryn D, Prylutskiy Y, Hurmach V, Platonov M, Al Kury L, Ritter U, Soloviev A, Zholos A. C60 fullerenes selectively inhibit BKCa but not Kv channels in pulmonary artery smooth muscle cells. *Nanomedicine*. 2019 Jul;19:1-11

Рік	2019
Ключові слова	BK(Ca) channels, C(60) fullerene, Computer simulation, Patch clamp techniques, Smooth muscle cell
DOI	10.1016/j.nano.2019.03.018
Одноосібне авторство	ні
Містить державну таємницю / службову інформацію	ні
Посилання	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1549963419300802

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

ПРОТАСОВА ЗОЯ СТЕПАНІВНА

12/24/2023