# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0521U101757

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 20-09-2021

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**

## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Тихомиров Артем Олександрович
2. Tykhomyrov Artem O.

**Кваліфікація:** д. б. н., пров.н.с., 03.00.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Вид дисертації:** доктор наук

**Аспірантура/Докторантура:** ні

**Шифр наукової спеціальності:** 03.00.04

**Назва наукової спеціальності:** Біохімія

**Галузь / галузі знань:** Не застосовується

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Не застосовується

**Дата захисту:** 13-09-2021

**Спеціальність за освітою:** Біохімія

**Місце роботи здобувача:** Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417288

**Місцезнаходження:** вул. Леонтовича, буд. 9, Київ, 01054, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

## III. Відомості про організацію, де відбувся захист

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** Д 26.240.01

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417288

**Місцезнаходження:** вул. Леонтовича, буд. 9, Київ, 01054, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

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

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417288

**Місцезнаходження:** вул. Леонтовича, буд. 9, Київ, 01054, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

## V. Відомості про дисертацію

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 31.27.25

**Тема дисертації:**

1. Протеїни плазміноген/плазмінової системи як регулятори клітинних процесів та маркери патологічних станів різного ґенезу

2. Proteins of plasminogen/plasmin system as regulators of cell processes and markers of various pathological conditions

**Реферат/анотація:**

1. Дисертацію присвячено розкриттю ролі протеїнів плазміноген/плазмінової системи в регулюванні функціональної активності тромбоцитів та ракових клітин й з'ясуванні значення фрагментів плазміногену (ангіостатинів) як діагностичних та прогностичних маркерів різних патологічних станів. Проведено комплексне дослідження механізмів регулювання Lys-плазміногеном агрегативної активності та ангіогенної функції тромбоцитів. Вперше показано, що антиагрегативні ефекти Lys-форми плазміногену реалізуються через порушення агоніст-індукованої реконструкції актинового цитоскелету тромбоцитів та пригнічення вивільнення альфа-гранул. Lys-плазміноген обмежує ангіогенну функцію тромбоцитів через інгібування вивільнення фактора росту ендотелійних клітин (VEGF) та утворення на плазматичній мембрані

ангіостатинів – потужних інгібіторів неоваскуляризації. Вперше встановлено залежність утворення ангіостатинів тромбоцитами de novo від функціонального стану клітин. Доведено роль актину, експонованого на поверхні активованих тромбоцитів, у зв'язуванні плазміногену та генеруванні ангіостатинів. Експериментально обґрунтовано наукове положення про залучення протеїнів плазміноген/плазмінової системи до регулювання тромбоутворення, ангіогенезу та репаративних процесів через модулювання функціонального стану тромбоцитів. Досліджено механізми регулювання плазміноген/плазміном процесів, асоційованих з малігнізацією пухлинних клітин. Вперше встановлено, що одним з механізмів набуття клітинами аденокарциноми легені A549 резистентності до плазмін-індукованого апоптозу/аноікісу та підтримання міграційної активності є активація автофагії та індукція синтезу регуляторного ензиму TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator). Показано, що здатність клітин аденокарциноми грудної залози 4T1 продукувати ангіостатини та матриксні металопротеїнази обернено корелює з їхньою інвазійною активністю. Встановлено, що ангіостатини є негативними регуляторами запальних процесів та малігнізації гіперпластичних тканин міометрію та грудної залози за розвитку доброякісних новоутворень. Показано зниження рівня ангіостатинів у сітківці щурів з експериментальною гіперглікемією, що є можливим фактором розвитку діабетичної ретинопатії. Вперше доведено, що в утворенні ангіостатинів у нервовій тканині провідну роль відіграють астрогліальні клітини. Продемонстровано, що високі рівні ангіостатинів та активних матриксних металопротеїназ у тканинах трофічних та ішемічних виразок пригнічують репаративні процеси та є факторами хронізації ран. Отримані дані відкривають перспективи використання ангіостатинів як молекулярних маркерів розвитку серцево-судинних захворювань та ефективності їхнього лікування.

2. he thesis is devoted to establishing a role of proteins of plasminogen/plasmin system in the regulation of activity of platelets and cancer cells and evaluating significance of plasminogen fragments (angiostatins) as markers of various diseases. A comprehensive study of the modulating effect of Lys-plasminogen on aggregative activity and angiogenic function of platelets was carried out. It was shown for the first time that the antiaggregative effects of the Lys form of plasminogen are mediated by the disturbance of agonist-induced reconstruction of the actin cytoskeleton of platelets and inhibition of the release of their alpha-granules. Lys-plasminogen restricts the angiogenic function of platelets by inhibiting the release of endothelial cell growth factor (VEGF) and the formation of angiostatins on the plasma membrane, which are powerful inhibitors of neovascularization. For the first time, the dependence of the de novo formation of angiostatins from the functional state of cells was established. The role of actin, which is exposed on the surface of activated platelets, in the binding of plasminogen and the generation of angiostatins has been uncovered. The scientific view on the involvement of plasminogen/plasmin system proteins in the regulation of thrombus formation, angiogenesis and reparative processes, which is carried out through modulation of the functional state of platelets, has been experimentally substantiated. The mechanisms of regulation of processes associated with malignancy of tumor cells by plasmogen/plasmin have been investigated. It was established for the first time that one of the mechanisms of acquisition of resistance to plasmin-induced apoptosis/anoikis and support of migration activity in A549 lung adenocarcinoma cells are activation of autophagy and induction of the synthesis of the regulatory enzyme TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator). It was shown that the ability of 4T1 breast adenocarcinoma cells to produce angiostatins and matrix metalloproteinases negatively correlates with their invasive activity. It was found that angiostatins are the negative regulators of inflammatory processes and malignancy of hyperplastic tissues of the myometrium and mammary gland during the development of benign neoplasms. It has been shown that a decrease in the content of angiostatins in the retina of rats with experimental hyperglycemia may serve as a possible factor in the development of diabetic retinopathy. For the first time, the leading role of astroglial cells in the formation of angiostatins in the nervous tissue has been proven. It has been demonstrated that high levels of angiostatins and active matrix proteinases in the tissues of trophic and ischemic ulcers inhibit reparative processes and play a crucial role in wound chronicity. It has been established that the content of angiostatins in blood serum can be utilized as a marker of the development of cardiovascular diseases and an indicator of their pharmacotherapy efficacy.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:**

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:**

**Підсумки дослідження:**

**Публікації:**

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПІВ:**

**Впровадження результатів дисертації:**

**Зв'язок з науковими темами:**

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

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Гриненко Тетяна Вікторівна
2. Grynenko Tetyana Viktorivna

**Кваліфікація:** д.б.н., с.н.с., 03.00.04, 03.00.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Гриненко Тетяна Вікторівна
2. Grynenko Tetyana Viktorivna

**Кваліфікація:** д.б.н., с.н.с., 03.00.04, 03.00.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

### Офіційні опоненти

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Натрус Лариса Валентинівна

2. Larysa V. Natrus

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.03.03

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-1763-0618

**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. Ушакова Галина Олександрівна

2. Ushakova Halyna O.

**Кваліфікація:** д. б. н., професор, 03.00.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**
;https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004018560;https://publons.com/researcher/2298331/galyna-ushakova/;https://scholar.google.com.ua/citations?user=QagXVKsAAAAJ&hl=ru

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Кашуба Олена Віталіївна

2. Kashuba Olena V.

**Кваліфікація:** д. б. н., професор, 14.01.07

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Ушакова Галина Олександрівна

2. Ushakova Halyna O.

**Кваліфікація:** д. б. н., професор, 03.00.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

;https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004018560;https://publons.com/researcher/2298331/galyna-ushakova/

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Дробот Людмила Борисівна

2. Drobot Lyudmyla Borysivna

**Кваліфікація:** д.б.н., професор, 03.00.11

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Матишевська Ольга Павлівна
2. Matyshevska Olga Pavlivna

**Кваліфікація:** д.б.н., професор, 03.00.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## VIII. Заключні відомості

| | |
|---|---|
| **Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради** | Костерін Сергій Олексійович |
| **Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні** | Костерін Сергій Олексійович |
| **Відповідальний за підготовку облікових документів** | Карлова Н.П. |
| **Реєстратор** | УкрІНТЕІ |
| **Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності** | Юрченко Тетяна Анатоліївна |