Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U002501

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 25-06-2025

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Платонов Олег Максимович
2. Oleh M. Platonov

Кваліфікація: 091

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0003-2195-6055

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія

Галузь / галузі знань: біологія

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Освітньо-наукова програма підготовки докторів філософії в аспірантурі Інституту біохімії ім.О.В.Палладіна НАН України за спеціальністю 091 «Біологія» (091 Біологія)

Дата захисту:

Спеціальність за освітою: Біологія

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:

Сектор науки: Академічний

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 9833

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:

Сектор науки: Академічний

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:

Сектор науки: Академічний

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34.15.47, 34.15.51

Тема дисертації:

1. Антитромботична та антипроліферативна дія антагоністів інтегринових рецепторів
2. Antithrombotic and antiproliferative effects of integrin receptor antagonists

Реферат:

1. Регуляція процесів, пов’язаних з інтегриновими рецепторами, або інтегринами, є актуальним і перспективним напрямом у розробці засобів, спрямованих на зниження прокоагулянтного потенціалу тромбоцитів та пригнічення онкогенезу. Антагоністи інтегринових рецепторів (дезінтегрини) здатні взаємодіяти з інтегринами, блокуючи їхню взаємодію з лігандами. Оскільки інтегрини активно залучені до процесів, які впливають на форму, проліферацію, транскрипцію, та міграцію пухлинних клітин, дезінтегрини можуть бути основою для розробки терапевтичних засобів лікування онкологічних захворювань. Більш того, їх може бути використано як компоненти для терапевтичного моніторингу, оскільки дезінтегрини можуть

допомогти зменшити інвазивність пухлинних клітин, що обмежує здатність останніх до метастазування. Дисертаційну роботу присвячено отриманню та характеристиці дезінтегринів з отрути змій з метою аналізу їхньої дії на інтегрин-опосередковані взаємодії тромбоцитів та пухлинних клітин, а також їх апробації in vivo для зниження прокоагулянтного потенціалу тромбоцитів та інвазивного потенціалу пухлинних клітин. Шляхом моделювання на тваринах патологічних станів, пов'язаних з ризиком внутрішньосудинного тромбоутворення, було виявлено зниження агрегаційної здатності тромбоцитів за гепатозу (- 20 %), інфікування COVID-19 (- 50 %), гострого запалення (- 54 %) та гострої променевої хвороби (- 35 %). Показано збільшення прокоагулянтного потенціалу тромбоцитарної ланки гемостазу за діабету (+ 40 %), атеросклерозу (+ 40 %) та гепатиту (+ 15 %), що потребує корекції інгібіторами агрегації тромбоцитів, одним з джерел яких є отрута змій. За допомогою хроматографій отримано електрофоретично чисті препарати інгібіторів агрегації тромбоцитів з отрути Echis multisquamatus, Calloselasma rhodostoma та Bitis arietans (молекулярні маси, визначені за використання методу мас-спектрометрії, складають 14,9 kDa, 13,1 kDa, 13,7(9) kDa відповідно). Охарактеризовано їх дію на агрегацію тромбоцитів, та доведено, що вони здатні безпосередньо взаємодіяти з GPIIbIIIa-рецепторами тромбоцитів, а отже належать до дезінтегринів. З поєднанням методів мас-спектрометрії та комп'ютерного моделювання ідентифіковано дезінтегрин з отрути Echis multisquamatus та запропоновано модель його просторової структури. Доведено ефективне зниження агрегації тромбоцитів за присутності дезінтегрину з отрути Echis multisquamatus in vitro (IC50 = 1,5 мкМ) та за умов внутрішньосудинного введення щурам in vivo. У дослідженні ex vivo показано ефективне інгібування агрегації тромбоцитів дезінтегрином з отрути Echis multisquamatus у збагаченій тромбоцитами плазмі крові осіб з аспіринорезистентністю під час терапії гепарином та аспірином. Показано пригнічення проліферативної активності клітин лінії карциноми легень Льюїс (LLC), клітин мікроглії миші (BV-2), MAEC та HeLa під дією дезінтегрину з отрути Echis multisquamatus (IC50 становило 0,48 мкМ, 0,40 мкМ, 0,47 мкМ, 0,20 мкМ відповідно). Показано гальмування пухлинного росту (до 55 %) та пригнічення метастазування (99 % за об'ємом) за умов перевивання щурам та мишам клітин LLC при застосуванні дезінтегрину з отрути Echis multisquamatus як протипухлинного агента. У ході виконання роботи доведено, що застосування антагоністів інтегринових рецепторів ефективно пригнічує інтегрин-опосередковані функції клітин: у випадку тромбоцитів – інгібує їхню агрегацію in vitro та in vivo, а у випадку пухлинних клітин – зменшує виживаність та здатність до адгезії, запобігаючи прогресії пухлини та метастазуванню in vivo. Таким чином, робота представляє собою завершений цикл пошукових робіт, який починається з вибору патологічних станів, за яких необхідне інгібування процесу агрегації тромбоцитів, продовжується скринінгом отрути змій, як джерела потенційних антиагрегантних агентів, повною характеристикою та ідентифікацією поліпептидів – антагоністів інтегринових рецепторів, та завершується успішною апробацією найбільш ефективного дезінтегрину in vivo. Окремою важливою складовою роботи є формування уявлення про визначальну роль інтегрин-опосередкованих взаємодій у процесі адгезії та метастазування пухлинних клітин, що не лише вносить вклад у розуміння онкогенезу, але і відкриває можливості для розробки нових протипухлинних препаратів.

2. Regulation of processes associated with integrin receptors, or integrins, is a relevant and promising direction in the development of agents aimed at reducing the procoagulant potential of platelets and suppressing oncogenesis. Integrin receptor antagonists (disintegrins) are capable of interacting with integrins, blocking their interaction with ligands. Since integrins are actively involved in processes that affect the shape, proliferation, transcription, and migration of tumor cells, disintegrins may be the basis for the development of therapeutic agents for the treatment of cancer. Moreover, they can be used as components for therapeutic monitoring, since disintegrins can help reduce the invasiveness of tumor cells, limiting their ability to metastasize. The dissertation is devoted to the isolation and characterization of disintegrins from snake venom in order to analyze their effect on integrin-mediated interactions between platelets and tumor cells, as well as their in vivo testing to reduce the procoagulant potential of platelets and the invasive potential of tumor cells. By modeling pathological conditions associated with the risk of intravascular thrombosis in animals, a decrease in platelet aggregation was found in hepatosis (-20%), COVID-19 infection (-50%), acute inflammation (-54%), and acute radiation sickness (-35%). An increase in the

procoagulant potential of the platelet link of hemostasis was shown in diabetes (+40%), atherosclerosis (+40%), and hepatitis (+15%), which requires correction with platelet aggregation inhibitors, one source of which is the snake venom. Using chromatography, electrophoretically pure preparations of platelet aggregation inhibitors were obtained from the venom of Echis multisquamatus, Calloselasma rhodostoma, and Bitis arietans (molecular weights determined by mass spectrometry are 14.9 kDa, 13.1 kDa, 13.7(9) kDa, respectively). Their effect on platelet aggregation was characterized, and it was proven that they are capable of directly interacting with platelet GPIIbIIIa receptors and, therefore, belong to desintegrins. Using a combination of mass spectrometry and computer modeling, a desintegrin from the venom of Echis multisquamatus was identified and a model of its three-dimensional structure was proposed. An effective reduction in platelet aggregation in the presence of desintegrin from Echis multisquamatus venom has been demonstrated in vitro (IC50 = 1.5 μM) and under conditions of intravascular administration to rats in vivo. An ex vivo study showed effective inhibition of platelet aggregation by desintegrin from Echis multisquamatus venom in platelet-enriched blood plasma from individuals with aspirin resistance during heparin and aspirin therapy. Inhibition of the proliferative activity of Lewis lung carcinoma (LLC) cells, mouse microglia (BV-2) cells, MAEC, and HeLa cells was demonstrated under the action of desintegrin from Echis multisquamatus venom (IC50 was 0.48 μM, 0.40 μM, 0.47 μM, and 0.20 μM, respectively). Inhibition of tumor growth (up to 55%) and suppression of metastasis (99% by volume) were demonstrated in LLC cells transplanted into rats and mice when disintegrin from Echis multisquamatus venom was used as an antitumor agent. In the course of the work, it was proven that the use of integrin receptor antagonists effectively suppresses integrin-mediated cell functions: in the case of platelets, it inhibits their aggregation in vitro and in vivo, and in the case of tumor cells, it reduces survival and adhesion capacity, preventing tumor progression and metastasis in vivo. Thus, the work represents a complete cycle of research, which begins with the selection of pathological conditions in which inhibition of platelet aggregation is necessary, continues with the screening of snake venom as a source of potential antiplatelet agents, complete characterization and identification of polypeptides – antagonists of integrin receptors, and ends with the successful testing of the most effective disintegrin in vivo. An important component of the work is the formation of an understanding of the decisive role of integrin-mediated interactions in the process of adhesion and metastasis of tumor cells, which not only contributes to the understanding of oncogenesis, but also opens up opportunities for the development of new antitumor drugs.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- Vinnichuk, Y. D., Platonov, O. M., Gryshchuk, O. O., & Komisarenko, S. V. (2025). Experimental cancer rat models. Ukrainian Biochemical Journal, 97(1), 5–24. https://doi.org/10.15407/ubj97.01.005
- Korolova, D., Gryshchenko, V., Chernyshenko, T., Hornytska, O., Chernyshenko, V., Platonov, O., Klymenko, P., Reshetnik, Y., & Platonova, T. (2023). Blood coagulation factors and platelet response to drug□induced hepatitis and hepatosis in rats. Animal Model and Experimental Medicine, 6(1), 66–73. https://doi.org/10.1002/ame2.12301
- Zhelavskyi, M. A., Platonov, O. M., Kucheryavyi, Y. P., & Stohnii, Y. M. (2023). Aprobation of platelet aggregation inhibitor from Echis multisquamatus snake venom in vitro, in vivo and ex vivo. Biotechnologia Acta, 16(5), 55–60. https://doi.org/10.15407/biotech16.05.055
- Baidakova, K.V., Stohnii, Y.M., Platonov, O.M. (2023). Fibrinogen-specific protease in the Vipera renardi snake venom. Biotechnologia Acta, 16(2), 11-12. https://doi.org/10.15407/biotech16.02.011

- Platonov, O. M., & Us, I. V. (2023). Ex vivo study of the action of integrin receptors antagonist from Echis multisquamatus snake venom on platelets of pregnant women with complications during gestation. Biotechnologia Acta, 16(2), 37–39. https://doi.org/10.15407/biotech16.02.037
- Us, I. V., Zhuk, S. I., Korolova, D. S., Platonov, O. M., & Tsaryk, Yu. O. (2022). Platelet hemostasis in the implementation of placental dysfunction. Reproductive Health of Woman, 6, 6–12. https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267676
- Iskandarov, E., Zinenko, O., Tupikov, A., Pitishkina, A., Platonov, O., Gryshchuk, V., Kucheriavyi, Y., & Stohnii, Y. (2022). Action of venom of Vipera snake of Ukraine on blood coagulation in vitro. Biotechnologia Acta, 15(2), 56–57. https://doi.org/10.7124/bc.000AA1
- Iskandarov, E., Platonov, O. M., Gryshchuk, V., Kucheriavyi, Y., Slominskyi, O., Stohnii, Y., Vartanov, V., & Chernyshenko, V. (2022). Fractionation of Vipera berus berus snake venom and detection of bioactive compounds targeted to blood coagulation system. Southeastern European Medical Journal, 6(2), 20–31. https://doi.org/10.26332/seemedj.v6i2.256
- Nikulina, V., Kucheryavyi, Y., Platonov, O. M., Gryshchuk, V., Stohniy, Y., Chernyshenko, V., Slominskyi, O., Rebriev, A., Savchenko, K., & Garmanchuk, L. (2022). Purification and characterization of platelet aggregation inhibitor from the venom of Bitis arietans. The Ukrainian Biochemical Journal, 94(5), 7–17. https://doi.org/10.15407/ubj94.05.007
- Korolova, D. S., Stohnii, Y. M., Gryshchuk, V. I., Zhuk, S. I., Us, I. V., Chernyshenko, T. M., Kostiuchenko, O. P., Klymenko, K. P., Platonov, O. M., Ivashchenko, O. I., & Chernyshenko, V. O. (2021). Thromboelastographic study of fibrin clot and molecular basis of maximum clot firmness. Ukrainian Biochemical Journal, 93(2), 56–63. https://doi.org/10.15407/ubj93.02.062

Наукова (науково-технічна) продукція: методи, теорії, гіпотези

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Планується до впровадження

Зв'язок з науковими темами: № 0114U003217, № 0123U102770, № 0124U000251.

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Комісаренко Сергій Васильович
2. Serhiy V. Komisarenko

Кваліфікація: д. б. н., професор, академік НАН України, 03.00.04

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-3244-3194

Додаткова інформація: https://scholar.google.com.ua/citations?user=uHv1DiwAAAAJ&hl=en

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:

Сектор науки: Академічний

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Верьовка Сергій Вікторович
2. Serhij V. Verevka

Кваліфікація: д. б. н., професор, 02.00.10

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-3578-7996

Додаткова інформація: https://scholar.google.com.ua/citations?user=P2R84SMAAAAJ&hl=uk

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 02011870

Місцезнаходження: вул. Зоологічна, буд. 3, Київ, 03680, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Академічний

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Філоненко Валерій Вікторович
2. Valeriy V. Filonenko

Кваліфікація: д. б. н., професор, академік НАН України, 03.00.03

Ідентифікатор ORCHID ID: 0009-0001-6480-0619

Додаткова інформація: https://scholar.google.com.ua/citations?user=IOd9BsIAAAAJ&hl=uk

Повне найменування юридичної особи: Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Академіка Заболотного, буд. 150, Київ, 03143, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Академічний

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Снєжкова Єлизавета Олександрівна
2. Elizaveta A. Snezhkova

Кваліфікація: к. б. н., 03.00.01

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-5904-2497

Додаткова інформація:

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:

Сектор науки: Академічний

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Колибо Денис Володимирович
2. Denis V. Kolibo

Кваліфікація: д. б. н., професор, член-кор. НАН України, 03.00.03

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-8476-0992

Додаткова інформація: https://scholar.google.com.ua/citations?user=MxMYfiAAAAAJ&hl=uk

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:

Сектор науки: Академічний

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Борисова Тетяна Олександрівна

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Борисова Тетяна Олександрівна
Відповідальний за підготовку облікових документів	Платонов Олег Максимович
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна