

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U100291

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 18-05-2023

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гудкова Ольга Олексіївна

2. Hudkova Olha Oleksiivna

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія та біохімія

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 10-05-2023

Спеціальність за освітою: Промислова електроніка

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

Код за ЄДРПОУ: 05417288

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

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 09.091.01

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

Код за ЄДРПОУ: 05417288

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

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

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

Код за ЄДРПОУ: 05417288

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

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Код за ЄДРПОУ: 05417288

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

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 31.27

Тема дисертації:

1. Залучення амінооксидаз до розвитку патологічних станів нирки та легені
2. Involvement of amine oxidases in the development of kidney and lung pathology

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена дослідженню залучення чотирьох представників родини амінооксидаз: FAD-вмісної поліамінооксидази та мідь-вмісних ензимів, діамінооксидази, розчинної і мембранозв'язаної форм семікарбазидчутливої амінооксидази, позаклітинної лізілоксидази до розвитку патологічних станів нирки та легені, а також потенційний вплив семікарбазиду, інгібітора мідь-вмісних амінооксидаз, на прояви захворювань. В роботі використано наступні методи: моделювання гострих та хронічних захворювань нирки та легені у лабораторних тварин (гліцерол-індукованого рабдоміолізу, стрептозоточин-індукованого цукрового діабету 1 типу та Блеоміцин С-індукованого фіброзу легені у щурів, овальбумін-індукованої бронхіальної астми у мурчаків), клітинної та молекулярної біології (модель високоінвазивних клітин карциноми легені Льюїс з пригніченням рівня експресії адапторного протеїну Ruk/CIN85), Вестерн-блот аналіз, препаративної біохімії та диференційного центрифугування, спектрофотометрія, спектрофлуориметрія, цитофлуориметрія, імуноензимний аналіз, ЕПР-спектроскопія, світлова мікроскопія, гістологічні та морфометричні дослідження, статистичний аналіз. За отриманими в ході роботи результатами вперше показано багаторазове підвищення відносно контролю рівнів активностей досліджених амінооксидаз: в нирці, органі-мішені рабдоміолізу (семікарбазидчутливої амінооксидази, поліамінооксидази, діамінооксидази) та цукрового діабету (семікарбазидчутливої амінооксидази) за умов їх моделювання у щурів; легені, органі-мішені бронхіальної астми, відтвореної у мурчаків, (лізілоксидази, семікарбазидчутливої амінооксидази, діамінооксидази) та пульмонологічного фіброзу у щурів (лізілоксидази, семікарбазидчутливої амінооксидази, діамінооксидази, поліамінооксидази). Виявлено взаємозв'язок між функціонуванням амінооксидаз та метаболізмом активних форм азоту. Оригінальними є дані, що потужне зростання активності семікарбазидчутливої амінооксидази в нирці щурів за умов розвитку діабету супроводжується підвищенням рівня показників нітрозативного стресу в крові та печінці, тоді як за умов діабету, ускладненого рабдоміолізом, зв'язування надмірної кількості активних форм азоту в тканинах піддослідних тварин як вільним Fe^{3+} , так і Fe^{2+} в складі залізо-сірчанних комплексів протеїнів призводить до нормалізування низки біохімічних показників. На моделях овальбумін-індукованої бронхіальної астми у мурчаків та блеоміцин-індукованого фіброзу легені у щурів вперше продемонстровано безпосередню участь мідь-залежних амінооксидаз (лізілоксидази, семікарбазидчутливої амінооксидази, діамінооксидази) у розвитку патологічного стану легені шляхом застосування їх необоротного інгібітора семікарбазиду. Вперше встановлено, що пригнічення експресії адапторного протеїну Ruk/CIN85 у високоінвазивних аденокарциномних клітинах легені миші Льюїс супроводжується узгодженим зниженням як рівнів активностей досліджуваних амінооксидаз, так і ензимів/метаболітів, залучених до реалізації ефекту Варбурга, що вказує на безпосередню їх причетність до канцерогенезу. В досліджах *in vitro* продемонстровано, що метаболічне перетворення семікарбазиду в організмі відбувається за участі цитохромів P-450 мікросомної фракції печінки з утворенням формальдегіду, амонію та оксиду азоту, які, залежно від концентрації інгібітора, можуть зумовлювати прояв токсичних ефектів. Монооксигеназна система печінки виявилась нечутливою до семікарбазиду в концентрації нижче 1,5 мМ. Отримані в ході дисертаційного дослідження результати дають підстави для загального висновку: досліджені амінооксидази є джерелом оксидативного, карбонільного та нітрозативного стресу, що робить їх причетними до розвитку патологічних станів нирки та легені, тоді як рівні їх активностей відповідають ступеню перебігу захворювання; також ці показники є маркерами змін метаболізму активних форм азоту і зазнають впливу *in vivo* специфічного інгібітора, семікарбазиду, що може бути використано в розробці терапевтичних підходів у програмах комплексного лікування системних захворювань.

2. The goal of the dissertation was to investigate the involvement of four members of the amine oxidases family: FAD-containing polyamine oxidase and Cu-containing enzymes, diamine oxidase, soluble and membrane-bound forms of semicarbazide-sensitive amine oxidase, extracellular lysyl oxidase in the development of the kidney and lung pathology, as well as the potential impact of semicarbazide, a Cu-containing amine oxidases inhibitor, on disease manifestations. The following methods were used in the work: modeling of acute and chronic kidney and lung diseases in laboratory animals (glycerol-induced rhabdomyolysis, streptozotocin-induced type 1 diabetes, and bleomycin C-induced pulmonary fibrosis in rats, ovalbumin-induced bronchial asthma in guinea pigs), cellular and

molecular biology methods (a model of highly invasive Lewis lung carcinoma cells with stable knockdown of the adaptor protein Ruk/CIN85), Western-blot analysis, preparative biochemistry as well as differential centrifugation, spectrophotometry, spectrofluorometry, cytofluorometry, enzyme immunoassay, EPR spectroscopy, light microscopy, histological and morphometric studies, statistical analysis. According to the results obtained during the work, it was shown for the first time that the activity levels of the studied amine oxidases, semicarbazide-sensitive amine oxidase, polyamine oxidase, and diamine oxidase, in the rat kidney, the target organ of rhabdomyolysis and diabetes; lysyl oxidase, semicarbazide-sensitive amine oxidase, diamine oxidase in the lung of guinea pigs and rats, the target organs of bronchial asthma and pulmonary fibrosis, were increased many times as compared to the control. The relationship between the functioning of amine oxidases and the metabolism of active forms of nitrogen was revealed. The original are the data regarding a potent increase in the activity of semicarbazide-sensitive amine oxidase in the kidney of diabetic rats is accompanied by an elevation in the level of nitrosative stress in the blood and liver, while under conditions of diabetes complicated by rhabdomyolysis, the binding of an excessive amount of reactive nitrogen species in the tissues of experimental animals by labile Fe³⁺ and Fe²⁺ of the iron-sulfur proteins leads to the normalization of a number of biochemical indicators. The direct involvement of copper-containing amine oxidases, lysyl oxidase, semicarbazide-sensitive amine oxidase, and diamine oxidase, in the development of lung pathology under bronchial asthma in guinea pigs and pulmonary fibrosis in rats was demonstrated by the use of semicarbazide, irreversible inhibitor of these enzymes. For the first time, it was established that knockdown of the adapter protein Ruk/CIN85 in highly invasive mice adenocarcinoma Lewis lung cells is accompanied by a corresponding decrease in the activity levels of the studied amine oxidases and enzymes/metabolites involved in the realization of the Warburg effect, which indicates direct involvement of these enzymes in carcinogenesis. In in vitro experiments has been shown that the metabolic transformation of semicarbazide in the body takes place with the participation of cytochromes P-450 of the liver microsomal fraction with the formation of formaldehyde, ammonium, and nitric oxide that determines the toxic effects of this inhibitor of Cu-containing amine oxidases depending on its concentration. 1.5 mM concentration of semicarbazide was the limit of the liver monooxygenase system sensitivity. The results obtained during the dissertation research provide grounds for a general conclusion: all studied amine oxidases are a source of oxidative, carbonyl, and nitrosative stress, which makes them involved in the development of pathological conditions of the kidney and lungs, while the activity levels of these enzymes correspond to the degree of the course of the disease. Moreover, these indicators are markers of changes in the metabolism of reactive nitrogen species and are influenced in vivo by a specific inhibitor, semicarbazide, which can be used in the development of therapeutic approaches in the complex treatment of systemic diseases.

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 ОПВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Дробот Людмила Борисівна
2. Drobot Lyudmyla Borysivna

Кваліфікація: д.б.н., 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. Лушчак Володимир Іванович
2. Lushchak Volodymyr Ivanovych

Кваліфікація: д.б.н., 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. Столяр Оксана Борисівна
2. Stolyar Oksana Borysivna

Кваліфікація: д.б.н., 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

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шиманський Ігор Олександрович

2. Shimanskiy Igor O.

Кваліфікація: к. б. н., 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. Данилович Юрій Володимирович

2. Danylovych Yurii Volodymyrovych

Кваліфікація: д.б.н., 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**

Матишевська Ольга Павлівна

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Матишевська Ольга Павлівна

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Реєстратор

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Т.А.