

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0826U001285

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 30-04-2026

**Статус:** Запланована

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**



## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Молодан Юлія Олегівна

2. Yuliia Molodan

**Кваліфікація:** 091

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Вид дисертації:** доктор філософії

**Аспірантура/Докторантура:** так

**Шифр наукової спеціальності:** 091

**Назва наукової спеціальності:** Біологія

**Галузь / галузі знань:** біологія

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Біологія

**Дата захисту:**

**Спеціальність за освітою:** Біологія

**Місце роботи здобувача:** Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

**Код за ЄДРПОУ:** 02071091

**Місцезнаходження:** вул. Дворянська, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

### **III. Відомості про організацію, де відбувся захист**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** PhD 13198

**Повне найменування юридичної особи:** Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

**Код за ЄДРПОУ:** 02071091

**Місцезнаходження:** вул. Дворянська, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

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

**Повне найменування юридичної особи:** Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

**Код за ЄДРПОУ:** 02071091

**Місцезнаходження:** вул. Дворянська, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 34, 34.45, 34.45.05, 34.47

**Тема дисертації:**

1. Експериментальна оцінка протизапальної дії інноваційного алкоксипохідного 1,4-бензодіазепіну в комбінації з флавоноїдом.
2. Experimental evaluation of the anti-inflammatory effect of an innovative alkoxy derivative of 1,4-benzodiazepine in combination with flavonoid.

**Реферат:**

1. Дисертаційна робота присвячена експериментальному обґрунтуванню протизапальної, антиульцерогенної та антиоксидантної ефективності комбінованого застосування біофлавоноїду кверцетину та інноваційного алкоксипохідного 1,4-бензодіазепіну пропоксазепаму за умов гострих і хронічних запальних порушень та доповненню уявлень про патогенез перхлорат-індукованої інтоксикації. Для досягнення мети та вирішення завдань дисертаційної роботи проведено серію експериментальних досліджень на лабораторних тваринах із використанням двох моделей запального процесу, а також виконано комп'ютерне моделювання *in silico*. Робота з експериментальними тваринами проводилася з дотриманням норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (EST №123, 1986), Закону України «Про захист від жорстокого поводження» №1759-VI від 15.12.2009 р., Директиви Європейського Парламенту та Ради 2010/63/ЄС щодо захисту тварин, які використовуються для наукових

цілей, а також наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 №249.

Лабораторних щурів утримували на стандартному раціоні харчування з вільним доступом до питної води у віварії ОНУ ім. І. І. Мечникова. Перший етап дослідження включав прогнозування токсичності перхлорату калію та фармакокінетичних характеристик пропоксазепаму і молекулярної взаємодії кверцетину з білковими мішенями методами комп'ютерного моделювання *in silico*. Із застосуванням платформи ProTox 3.0, програмного забезпечення QikProp (Schrödinger), AutoDock та AutoDock Vina, а також платформ pkCSM, admetSAR і SwissADME проведено прогнозування властивостей перхлорату калію, пропоксазепаму та кверцетину. За результатами прогнозування перхлорат калію має високу ймовірність імунотоксичності (0,99), гепатотоксичності (0,98), кардіотоксичності (0,97) та нейротоксичності (0,91), а також канцерогенної (0,80), мутагенної (0,75) і цитотоксичності (0,73) дії; помірної нефротоксичності (0,62) та респіраторної токсичності (0,61). У межах аналізу потенційних мішеней ProTox 3.0 виявлено взаємодію з натрій-йодидними симпортером (NIS, 0,94) тиреоїдними рецепторами THRP (0,81), а також показник проникнення через гематоенцефалічний бар'єр (BBB, 0,91), що підтверджує потенціал індукції системних оксидативно-запальних порушень. Оцінка ADME-параметрів пропоксазепаму за допомогою QikProp показала високу молекулярну масу 405,678 Да, високу пероральну абсорбцію (Human Oral Absorption = 3; Percent = 100%), коефіцієнт розподілу октанол/вода  $QPlogPo/w = 4,452$ , водну розчинність  $QPlogS = -6,082$ , високу проникність крізь кишковий бар'єр ( $QPPCaco = 1703,58$  нм/с) та через клітини ( $QPPMDCK = 4273,74$  нм/с), показник розподілу мозок/плазма  $QPlogBB = 0,05$ , прогноз інгібування  $QPlogHERG = -5,337$ , та  $\#metab = 4$ , що свідчить про сприятливий фармакокінетичний профіль і потенційну біодоступність сполуки. Молекулярний докінг кверцетину до естрогенового рецептора (1ERR), виконаний у програмах AutoDock та AutoDock Vina, продемонстрував низькі значення енергетичного зв'язування (-8,7 а за Vina; GScore= -9,38) та формування стабільних водневих зв'язків з амінокислотними залишками GLU353, ASP351 і HIE524, що вказує на агоністичний характер взаємодії. Параметри, отримані за допомогою pkCSM admetSAR та SwissADME, дозволяють прогнозувати кишкову абсорбцію 77,2 %, відсутність AMES-токсичності та відповідність кверцетину критеріям лікоподібності за правилом Ліпінського. Сукупність результатів *in silico* підтверджує молекулярне обґрунтування використання кверцетину та пропоксазепаму для подальших експериментальних досліджень їх протизапальної та антиоксидантної ефективності *in vivo*. Другий етап дослідження був спрямований на експериментальну оцінку протизапальної активності досліджуваних сполук на моделі гострого карагінан-індукованого запалення у щурів і включав два послідовних підетапи. На першому підетапі проведено порівняльну оцінку біофлавоноїду кверцетину та референтного нестероїдного протизапального засобу диклофенаку натрію. Субплантарне введення 1% п-карагінану спричиняло розвиток вираженого ексудативного набряку з максимумом на 4-ту годину. Одночасно у сироватці крові підвищувалася активність еластази на 54,2%, кислої фосфатази – на 80,0%, рівня малонового діальдегіду – на 80,6%, що свідчить про розвиток системної запальної реакції та активацію процесів ліпопероксидації. Профілактичне введення кверцетину зменшувало товщину ураженої кінцівки на 17,9% та супроводжувалося зниженням активності еластази на 21,8 %, кислої фосфатази – на 21,4 % і рівня малонового діальдегіду – на 35,5%. Диклофенак натрію забезпечував більш виражене пригнічення морфометричних проявів запалення та зменшував активність еластази на 27,2 % і кислої фосфатази на 27,6 %, тоді як антиоксидантний ефект за рівнем малонового діальдегіду був менш вираженим і становив 19,8%.

2. The dissertation is devoted to the experimental substantiation of the antiinflammatory, anti-ulcerogenic and antioxidant efficacy of the combined use of the bioflavonoid quercetin and the innovative alkoxy derivative 1,4-benzodiazepine propoxazepam in conditions of acute and chronic inflammatory disorders and supplementing the understanding of the pathogenesis of perchlorate-induced intoxication. In order to achieve the goal and solve the tasks of the dissertation, a series of experimental studies were conducted on laboratory animals using two models of the inflammatory process, as well as computer modelling *in silico*. Work with experimental animals was carried out in compliance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (EST No. 123, 1986), the Law of Ukraine "On Protection from Cruel Treatment" No. 1759-VI on 15 December 2009, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the

protection of animals used for scientific purposes, and Order No. 249 of the Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine dated 1 March 2012. Laboratory rats were kept on a standard diet with free access to drinking water in the vivarium of the I.I. Mechnikov ONU. The first stage of the study involved predicting the toxicity of potassium perchlorate and the pharmacokinetic characteristics of propoxazepam and quercetin using in silico computer modelling methods. Using the ProTox 3.0 platform, QikProp (Schrödinger), AutoDock and AutoDock Vina software, as well as the pkCSM, admetSAR and SwissADME platforms, the properties of potassium perchlorate, propoxazepam and quercetin were predicted. According to the prediction results, potassium perchlorate has a high probability of immunotoxicity (0.99), hepatotoxicity (0.98), cardiotoxicity (0.97) and neurotoxicity (0.91), as well as carcinogenic (0.80), mutagenic (0.75) and cytotoxic (0.73) effects; moderate nephrotoxicity (0.62) and respiratory toxicity (0.61). Within the analysis of potential targets, ProTox 3.0 revealed a predicted interaction with sodium-iodide symporter (NIS, 0.94), thyroid receptors THR $\alpha$  (0.81), as well as the blood-brain barrier (BBB) penetration index (0.91), confirming the potential for induction of systemic oxidative-inflammatory disorders. The assessment of propoxazepam ADME parameters using QikProp showed a high molecular weight of 405.678 Da, high oral absorption (Human Oral Absorption = 3; Percent = 100%), octanol/water partition coefficient QPlogP/w = 4.452, water solubility QPlogS = -6.082, high permeability through the intestinal barrier (QPpCaco = 1703.58 nm/s) and through cells (QPpMDCK = 4273.74 nm/s), brain/plasma distribution ratio QPlogBB = 0.05, inhibition prediction QPlogHERG = -5.337, and #metab = 4, indicating a favourable pharmacokinetic profile and potential bioavailability of the compound. Molecular docking of quercetin to the estrogen receptor (1ERR), performed in AutoDock and AutoDock Vina, showed low binding energy values (-8.7 for Vina; GScore = -9.38) and the formation of stable hydrogen bonds with amino acid residues GLU353, ASP351 and HIE524, indicating an agonistic nature of the interaction. The parameters obtained using pkCSM admetSAR and SwissADME showed a predicted intestinal absorption of 77.207%, no AMES toxicity, and quercetin's compliance with the Lipinski's rule of thumb criteria. The combination of in silico results confirms the molecular rationale for using quercetin and propoxazepam for further experimental studies of their anti-inflammatory and antioxidant efficacy in vivo.

### **Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:** Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави

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

**Підсумки дослідження:** Нове вирішення актуального наукового завдання

### **Публікації:**

- Тваринні моделі in vivo для скринінгу потенційних протизапальних та знеболювальних засобів (огляд літератури) / Ю. О. Молодан, В. Б. Ларіонов, І. Ю. Борисюк, О. А. Макаренко. Вісник Одеського національного університету. Біологія. 2023. Т. 28. Вип. 2(53). С. 113–127
- Molecular Insights into Propoxazepam Interaction with TRPV1 Receptors: A Docking Analysis / V. B. Larionov, M. Ya. Golovenko, A. S. Akisheva, I. P. Valivodz, I. Yu. Borysiuk, Yu. O. Molodan, O. A. Makarenko Вісник Одеського національного університету. Біологія. 2023. Т. 28, № 2 (53). С. 99–112.
- Прогнозування механізмів взаємодії кверцетину, п-циперметрину та його похідних з п-рецептором естрогену (дослідження in silico) / А. С. Акішева, О. С. Сідлецький, Ю. О. Молодан, О. А. Макаренко // Вісник Одеського національного університету. Біологія. – 2024. – Т. 29, вип. 1(54). – С. 81–105. 2
- Молодан Ю. О., Ларіонов В. Б. Порівняльна оцінка активності кверцетину та диклофенаку натрію на моделі карагінанового запалення у щурів. Вісник Одеського національного університету. Біологія. 2024.

Т. 29, Вип. 2(55). С. 87–99.

- In silico exploration of antinociceptive activity of 1,4-benzodiazepines: molecular docking on  $\alpha 1$  A-adrenoceptor, and phosphodiesterase 4 / A. S. Akisheva, V. B. Larionov, M. Y. Golovenko, O. A. Makarenko, I. P. Valivodz, I. Y. Borysiuk, Y. O. Molodan // Regulatory Mechanisms in Biosystems. – 2024. –Vol. 15, iss. 2. – P. 327–336. (Scopus, Web of Science)
- Макаренко О. А., Молодан Ю. О. Антиульцерогенна ефективність квертуліну та пропоксазепаму у слизовій оболонці шлунку щурів в умовах інтоксикації перхлоратом калію. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2025. № 2 (80), С. 131-139.
- Молодан Ю. О., Макаренко О. А. Ларіонов, В. Б. Дослідження впливу кверцетину, пропоксазепаму та їх спільного застосування на перебіг експериментального карагінанового запалення у щурів. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2025. № 4 (82), С. 150-155.
- Молодан Ю., Макаренко О., Ларіонов В. Експериментальне обґрунтування профілактики запалення у травному тракті щурів в умовах інтоксикації перхлоратом калію. Вісник Київського національного університету ім. Т. Шевченка. Біологія. 2025. № 4 (103), С. 58-65.

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

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

**Охоронні документи на ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Планується до впровадження

**Зв'язок з науковими темами:** 01190000499 0124U004566

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

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Макаренко Ольга Анатоліївна
2. Olga Makarenko

**Кваліфікація:** д. б. н., с.н.с., 03.00.04, 14.03.05

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

**Код за ЄДРПОУ:** 02071091

**Місцезнаходження:** вул. Дворянська, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Ларіонов Віталій Борисович
2. Vitalii Larionov

**Кваліфікація:** д. б. н., с.д., 14.03.05

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України

**Код за ЄДРПОУ:** 03534533

**Місцезнаходження:** Одеса, 65080, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## **VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Фалалеева Тетяна Михайлівна

2. Tetyana Falalyeyeva

**Кваліфікація:** д. б. н., доцент, 03.00.13

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-4415-9676

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Київський національний університет імені Тараса Шевченка

**Код за ЄДРПОУ:** 02070944

**Місцезнаходження:** вул. Володимирська, Київ, 01033, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Рожковський Ярослав Володимирович

2. Yaroslav Rozhkovskiy

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.03.05

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-3650-9701

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Одеський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010801

**Місцезнаходження:** Валіховський провулок, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

## **Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Рижко Ірина Леонідівна
2. Iryna Ryzhko

**Кваліфікація:** к. б. н., доцент, 03.00.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-3049-1483

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

**Код за ЄДРПОУ:** 02071091

**Місцезнаходження:** вул. Дворянська, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Радаєва Ірина Миколаївна
2. Iryna Radaeva

**Кваліфікація:** к. б. н., доцент, 14.03.05

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-3730-2788

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

**Код за ЄДРПОУ:** 02071091

**Місцезнаходження:** вул. Дворянська, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

## **VIII. Заключні відомості**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Нефьодов Олександр Олександрович

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

Нефьодов Олександр Олександрович

