Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U002487

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 24-06-2025

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Козир Анна Михайлівна
2. Anna M. Kozyr

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія

Галузь / галузі знань: біологія

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: 61854 Біологія

Дата захисту: 17-06-2025

Спеціальність за освітою: 091 Біологія

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 8530

Повне найменування юридичної особи: Запорізький національний університет

Код за ЄДРПОУ: 02125243

Місцезнаходження: вул. Університетська, буд. 66, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69011, 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: Запорізький національний університет

Код за ЄДРПОУ: 02125243

Місцезнаходження: вул. Університетська, буд. 66, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69011, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.27

Тема дисертації:

1. Біологічна активність S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола
2. Biological activity of S-substituted 7-chloroquinoline-4-thiols

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена пошуку нових селективних біорегуляторів серед S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола і вивченню їхньої біологічної активності. Проведено аналіз літературних та патентних джерел щодо біологічної активності S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола показало перспективність створення ефективних біологічно активних речовин внаслідок поєднання в одній структурі двох фармакофорних фрагментів – хінолінового гетероциклу та карбонової кислоти, зв'язаних сульфурним лінкером. Розроблено комбінаторну бібліотеку та проведено хемометричні дослідження похідних 7-хлорохінолін-4-тіола. Відібрано найбільш перспективні масиви речовин (30 сполук) для подальшого пошуку та біологічних випробувань. Побудовано SAR та QSAR-моделі токсичності серед S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола (гострої токсичності, протиракової та антимікробної активності та ін.), результати яких корелюються з експериментальними дослідженнями. З'ясовано вплив замісників у хіноліновому циклі S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола на прояв біологічного ефекту та токсичності. Досліджені деривати віднесено до класу малотоксичних, нетоксичних або відносно нешкідливих сполук. Розглянуто 4-тіо-7-хлорохіноліни як

біорегулятори, що виявляють гіпоглікемічну активність. Найбільш перспективним серед досліджених речовин в умовах експерименту виявлено натрій 3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонат, який знижує на 18% базовий рівень глюкози. Речовини даного ряду рекомендовано для подальших скринінгових досліджень гіпоглікемічної дії. Наукова новизна отриманих результатів. Уперше розроблено комбінаторну бібліотеку та проведено комплексну оцінку біологічного потенціалу 7-хлорохінолін-4-тіола та його похідних. Комп'ютерний прогноз дав змогу відібрати найбільш перспективні масиви сполук для подальшого пошуку та біологічних випробувань. Токсичність досліджуваних сполук оцінювали in silico, що дозволило ідентифікувати декілька факторів, які впливають на ступінь токсичної дії похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот, що корелюється з фізико-хімічними властивостями, які обумовлюють біодоступність. У своїй більшості похідні ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот належать до малотоксичних речовин. Проаналізовано протиракову активність S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола з використанням рецептор-орієнтованого віртуального скринінгу в АТФ зв'язувальних сайтах протеїнкіназ CK2 для колекції зі 140 сполук. Виділено 28 найбільш перспективних сполук із найменшою вільною енергією зв'язування для протеїнкінази CK2 за даними скоринг-функції та наявністю характерних для кіназних інгібіторів водневих зв'язків. Встановлено, що більшість досліджених похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот при високих концентраціях (100-500 мкг/мл) пригнічували ріст паростків Cucumis sativus L. та виявляли значну фітотоксичну дію. Але при концентраціях 1-20 мкг/мл сполуки 2-((хінолін-4-іл)тіо)ацетатна, 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)ацетатна кислоти показали значний рістрегуляторний вплив на 50-250% порівняно з контролем. Досліджувані сполуки володіють рістстимулюючою активністю, для використання в рослинництві в якості стимуляторів росту, а також володіють цитотоксичною активністю, що можна застосовувати у ролі пестицидів для сільськогосподарських рослин. Похідні ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот у більшості випадків виявили помірну антирадикальну активність в експерименті, що поступається референс-антиоксиданту (Ацетилцистеїн). Найбільш активними сполуками є похідні 7-хлоро-4-тіохіноліну із залишками пропіонової кислоти у 4-му положенні. Так, 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонова кислота та натрієва сіль 2-аміно-3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонової кислоти були найбільш перспективними й мали антиоксидантну активність вище за препарат порівняння (Тіотриазолін) на 27 % та 41 % відповідно. Досліджено в умовах H2O2-індукованого оксидативного стресу захисну дію похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот щодо сперматозоїдів чоловіків, оцінено основні показники фертильності сперми (швидкість, рух). Установлено, що 2-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо)сукцинатна кислота має високу захисну дію щодо сперматозоїдів чоловіків умовах H2O2-індукованого оксидативного стресу. Проведено експериментальне дослідження in vitro фагоцитарної дії похідних хіноліну та оцінено вплив нових БАР – похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот – на поглинальну функцію нейтрофілів периферичної крові, здатних до фагоцитозу. Як показали дослідження, більшість похідних хіноліну не впливають на фагоцитарну активність нейтрофілів. Визначено значний рівень гіпоглікемічної активності при внутрішньошлунковому введенні похідних 3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонової кислоти.

2. The thesis is devoted to the search for new selective bioregulators among S-substituted 7-chloroquinoline-4-thiol and studying their biological activity. The analysis of literary and patent sources regarding the biological action of S-substituted 7-chloroquinoline-4-thiols showed the expediency and perspective of creating effective biologically active substances by combining two pharmacophoric fragments in one structure - a quinoline heterocycle and a carboxylic acid linked by a sulfur linker. A combinatorial library was developed and chemometric studies of 7-chloroquinoline-4-thiol derivatives were performed. The most promising arrays of substances (30 compounds) were selected for further search and biological testing. SAR and QSAR models of toxicity (acute toxicity, anticancer and antimicrobial activity, etc.) among S-substituted 7-chloroquinoline-4-thiols were created. The results of the created models correlated with experimental studies. The influence of substituents in the quinoline cycle of derivatives has been clarified ((quinoline-4-yl)thio)carboxylic acids on the manifestation of biological action and toxicity. The investigated derivatives are classified as low-toxic, nontoxic or relatively harmless compounds. 4-thio-7-chloroquinolines are considered as bioregulators exhibiting hyperglycemic activity. The most promising among the studied substances in the experiment was found to be sodium 3-((7-

chloroquinoline-4-yl)thio)propinoate, 11 which reduces the baseline glucose level by 18 %. Substances of this series are recommended for further screening studies of hypoglycemic action. The scientific novelty of the obtained results. For the first time, a combinatorial library was developed and a comprehensive assessment of the biological potential of 7-chloroquinoline-4-thiol and its derivatives was made. Computer prediction made it possible to select the most promising arrays of compounds for further search and biological testing. The toxicity of the studied compounds in silico was evaluated, which made it possible to determine a number of factors that affect the level of toxic action of derivatives ((7-chloroquinoline-4-yl)thio)carboxylic acid correlates with physicochemical properties that determine bioavailability. For the most part, derivatives ((7-chloroquinoline-4-yl)thio)carboxylic acids are low-toxic substances. The anticancer activity of S-substituted 7-chloroquinoline-4-thiols was analyzed using receptor-oriented virtual screening in the ATP binding sites of protein kinases %K2 for a collection of 140 compounds. The 28 most promising compounds with the lowest binding free energy for protein kinase CK2 based on the data of the scoring function and the presence of hydrogen bonds characteristic of kinase inhibitors were selected. It was found that most of the studied derivatives of ((7-chloroquinoline-4- yl)thio)carboxylic acids at high concentrations (100-500 μg/ml) inhibited the growth of Cucumis sativus L. sprouts and showed a significant phytotoxic effect. But at concentrations of 1-20 μg/ml, the compounds 2-((quinoline-4- yl)thio)acetate, 2-((7-chloroquinoline-4-yl)thio)acetate acid showed a significant growth regulatory effect of 50-250 % compared to the control. The studied compounds have growth-stimulating activity for use in crop production as growth stimulants, and also have cytotoxic activity that can be used as pesticides for agricultural plants. Derivatives of ((7-chloroquinoline-4-yl)thio)carboxylic acids showed moderate antiradical action in the experiment, inferior to the reference antioxidant (Acetylcysteine). The most active compounds are 7-chloro-4-thioquinoline derivatives with propionic acid residues in the 4th position. 2-((7-chloroquinolin4-yl)thio) propionic acid and the sodium salt of 2-amino-3-((7-chloroquinolin-4- yl)thio) propionic acid showed the most promising results, and their antioxidant action was higher than Tiotriazolin (the comparator) by 27 % and 41 %, respectively. The protective effect of derivatives of ((7-chloroquinoline-4- yl)thio)carboxylic acids on male spermatozoa was investigated under conditions of H2O2-induced oxidative stress, the main indicators of sperm fertility (movement and speed) were evaluated. It was found that 2-((7-chloroquinoline-4- yl)thio)succinate acid has a high protective effect on male spermatozoa under H2O2-induced oxidative stress. An experimental study in vitro of the phagocytic action of quinoline derivatives was carried out, and the effect of new biologically active substances 3 derivatives of ((7-chloroquinoline-4-yl)thio)carboxylic acids 3 on the absorptive function of peripheral blood neutrophils capable of phagocytosis was evaluated. Studies have shown that most quinoline derivatives do not affect the phagocytic activity of neutrophils.

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:

- Козир А., Романенко Я. Цитотоксична активність 7-R-4-заміщених хіноліну. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022. Т. 26, №3. С. 359-364.
- Романенко Я., Козир А. Токсичність та антиоксидантна активність похідних 4-гідразинохіноліну. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022. Т. 26, №4. С. 528-533.
- Bohdan A., Romanenko Y., Zavhorodnii M., Kornet M., Shupeniuk V., Nepolraj A., Klimova O., Brazhko O. Design, synthesis and biological activity of the 4-thioquinoline derivatives. Chemistry & Chemical Technology. 2023 Vol. 17, No. 4, P. 774-785.

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Планується до впровадження

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бражко Олександр Анатолійович
2. Brazhko Olexander Anatoliyovych

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Запорізький національний університет

Код за ЄДРПОУ: 02125243

Місцезнаходження: вул. Університетська, буд. 66, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69011, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Циганкова Вікторія Анатоліївна
2. Viktoriia A. Tsyhankova

Кваліфікація: д. б. н., с.н.с., 03.00.20

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-8036-6488

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03563790

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 1, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Богза Сергій Леонідович

2. Serhii L. Bogza

Кваліфікація: д.х.н., с.н.с., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут органічної хімії Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417325

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 5, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Цвях Ольга Олександрівна

2. Olha O. Tsviakh

Кваліфікація: к. б. н., доц., 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-1119-2170

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Миколаївський національний університет імені В. О. Сухомлинського

Код за ЄДРПОУ: 02125444

Місцезнаходження: вул. Нікольська, буд. 24, Миколаїв, Миколаївський р-н., 54001, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Амінов Руслан Флузович

2. Ruslan F. Aminov

Кваліфікація: к. б. н., 03.00.09

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-8471-1525

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Запорізький національний університет

Код за ЄДРПОУ: 02125243

Місцезнаходження: вул. Університетська, буд. 66, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69011, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Омельянчик Людмила Олександрівна
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Омельянчик Людмила Олександрівна
Відповідальний за підготовку облікових документів	Дребезов Денис Олегович
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна