# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0825U001936

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 26-05-2025

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**

## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Акішева Аліна Сергіївна
2. Alina Akisheva

**Кваліфікація:** 091

**Ідентифікатор ORCHID 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:** 27-06-2025

**Спеціальність за освітою:** Біологія

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02071091

**Місцезнаходження:** вул. Дворянська, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Університетський

## III. Відомості про організацію, де відбувся захист

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** PhD 9243

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02071091

**Місцезнаходження:** вул. Дворянська, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Університетський

## 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, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Університетський

## V. Відомості про дисертацію

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 34.45, 34.45.05, 76.31, 90.27.39

### Тема дисертації:

1. In silico аналіз механізмів реалізації анальгетичного та протизапального ефектів алкоксипохідних 1,4-бензодіазепіну.

2. In silico analysis of the mechanisms of implementation of analgesic and anti-inflammatory effects of 1,4-benzodiazepine alkoxy derivatives.

### Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена визначенню механізмів анальгетичного та протизапального ефектів алкоксіпохідних 1,4- бензодіазепіну методами молекулярного докінгу та молекулярної динаміки in silico. Для реалізації мети і виконання завдань роботи було проведено in vitro дослідження визначення протизапальної активності пропоксазепаму (новітнього перспективного інноваційного анальгетичного препарату ряду алкоксіпохідних 1,4-бензодіазепіну) та ряду дослідів in silico, спрямованих на ідентифікацію механізмів взаємодій пропоксазепаму та деяких похідних 1,4- бенздіазепіну з білковими мішенями, що задіяні в процесах запалення та болю. Дослідження відбувались у два етапи. Перший етап роботи був спрямований на

дослідження протизапальної активності пропоксазепаму та похідних 1,4-бензодіазепіну in vitro шляхом аналізу їхнього захисного впливу на стабільність бичачого сироваткового альбуміну за умов термічної денатурації. Додатково провели ідентифікацію особливостей взаємодії досліджуваних лігандів з людським сироватковим альбуміном із застосуванням програмного пакета iGEMDOCK v2.1, використовуючи структурні дані білків, отримані з бази біологічних макромолекул. За визначенням IC□□ для досліджуваних сполук констатували, що похідні 1,4-бензодіазепіну проявляють протективний ефект проти термічної денатурації БСА, при цьому діазепам і пропоксазепам за IC□□ перевершують референтний протизапальний препарат ібупрофен майже вдвічі, хоча поступаються йому за максимальним ефектом. Сполуки з вільною гідроксигрупою в положенні 3 (оксазепам та 3- гідроксипропоксазепам) демонструють меншу активність, що може бути пов'язано з їхньою здатністю зв'язуватися з БСА. Отримані результати дозволяють висловити припущення: похідні 1,4-бензодіазепіну здатні запобігати термічній денатурації БСА, що може бути пов'язано з їхньою взаємодією зі специфічними сайтами зв'язування. Тому далі було проведено докінг-аналіз пропоксазепаму з людським сироватковим альбуміном (ЛСА), що дозволило глибше зрозуміти механізми його дії та доповнити результати in vitro дослідження протизапальних властивостей похідних 1,4-бензодіазепіну. За результатами докінг аналізу можна стверджувати, що енергія зв'язування з діазепановим сайтом ЛСА для пропоксазепаму є найвищою серед досліджуваних сполук. Ці результати підтверджують участь сироваткового альбуміну в реалізації протизапальної дії пропоксазепаму. Другим етапом дослідження став аналіз взаємодії (in silico аналіз) пропоксазепаму з рецепторами, які залучені в периферичній та центральній анальгетичній дії. Досліджуваними білками стали рецептор брадикініну, циклооксигеназа-1, циклооксигеназа -2, потенціалзалежні калієві канали (Kv), рецептор N-метил-D-аспартату (NMDA рецептор), альфа адренорецептор, фосфодіестераза 4 (PDE4), ванілоїдний рецептор підродини потенціалзалежних транзиторних рецепторів типу 1 (TRPV1) та канабіноїдний рецептор (CB1). Для проведення in silico аналізу застосовувалося програмне забезпечення з відкритим доступом, а також пробні версії комерційних програм, зокрема iGEMDOCK v2.1, AutoDock, AutoDock Vina, Schrödinger Maestro Glide і PlayMolecule. Структурні дані білків були отримані з відкритої бази RCSB PDB, а їх підготовка здійснювалася за допомогою програмного забезпечення Molecular Graphics Laboratory (MGL). Тривимірні структури досліджуваних лігандів завантажувалися з відкритої бази даних PubChem. Оптимізація геометрії лігандів проводилася за допомогою програми Avogadro (v1.2.0). Згідно отриманих результатів пропоксазепам продемонстрував низьку спорідненість до циклооксигеназ, що зумовлено слабкими взаємодіями у неспецифічних сайтах зв'язування. Водночас він проявив антагоністичний ефект щодо брадикінінового рецептора 1-го типу. Дослідження молекулярного докінгу показало, що пропоксазепам має найвищу енергію зв'язування з Kv7.2 серед аналізованих сполук, перевищуючи референтний ретигабін, а також добре взаємодіє з Kv3.1. Він демонструє помірну афінність до □1A-адренорецепторів та високу спорідненість до PDE4, що вказує на його потенціал як інгібітора цього ферменту. Крім того, пропоксазепам має найвищу афінність до CB1-рецептора серед досліджених бензодіазепінів, що відкриває перспективи для його подальшого вивчення як ліганда CB1R.

2. The work is devoted to determining the mechanisms of analgesic and antiinflammatory effects of 1,4-benzodiazepine alkoxy derivatives by the methods of molecular docking and molecular dynamics in silico. To achieve the goal and objectives of the study, an in vitro study of the antiinflammatory activity of propoxazepam (promising innovative analgesic drug of the alkoxy derivatives of 1,4-benzodiazepine series) and a number of in silico experiments were conducted to identify the mechanisms of interactions of propoxazepam and some 1,4-benzodiazepine derivatives with protein targets involved in the processes of inflammation and pain. The studies were carried out in two stages. The first stage of the work was aimed at studying the anti-inflammatory activity of propoxazepam and 1,4-benzodiazepine derivatives in vitro by analyzing their protective effect on the stability of bovine serum albumin under thermal denaturation conditions. Additionally, the interaction features of the studied ligands with human serum albumin were identified using the iGEMDOCK v2.1 software package, using protein structural data obtained from the biological macromolecules database. According to the determination of IC□□ for the studied compounds, it was found that 1,4-benzodiazepine derivatives exhibit a protective effect against thermal denaturation of BSA, with diazepam and propoxazepam surpassing ibuprofen by almost two times in IC□□,

athough they are inferior to it in terms of maximum effect. Compounds with a free hydroxy group in position 3 (oxazepam and 3-hydroxypropoxazepam) demonstrate lower activity, which may be associated with their ability to bind to BSA. The results obtained allow us to make assumptions: 1,4-benzodiazepine derivatives are able to prevent thermal denaturation of BSA, which may be associated with their interaction with specific binding sites. Therefore, a docking analysis of propoxazepam with human serum albumin (HSA) was further performed, which allowed us to better understand the mechanisms of its action and supplement the results of the in vitro study of the anti-inflammatory properties of 1,4-benzodiazepine derivatives. According to the results of the docking analysis, it can be stated that the binding energy to the diazepane site of LSA for propoxazepam is the highest among the studied compounds. These results confirm the participation of serum albumin in the implementation of the anti-inflammatory effect of propoxazepam. The second stage of the study was the analysis of the interaction (in silico analysis) of propoxazepam with receptors involved in peripheral and central analgesic action. The studied proteins were bradykinin receptor, cyclooxygenase-1, cyclooxygenase-2, voltage-gated potassium channels (Kv), N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA receptor), alpha adrenoreceptor, phosphodiesterase 4 (PDE4), vanilloid receptor of the transient receptor potential subfamily 1 (TRPV1) and cannabinoid receptor (CB1). For the in silico analysis, open access software was used, as well as trial versions of commercial programs, in particular iGEMDOCK v2.1, AutoDock, AutoDock Vina, Schrödinger Maestro Glide and PlayMolecule. The structural data of the proteins were obtained from the open RCSB PDB database, and their preparation was carried out using the Molecular Graphics Laboratory (MGL) software. The three-dimensional structures of the studied ligands were downloaded from the open database PubChem. Ligand geometry optimization was performed using the Avogadro program (v1.2.0) According to the results obtained, propoxazepam demonstrated low affinity for cyclooxygenases, which is due to weak interactions in nonspecific binding sites. At the same time, it showed antagonistic effect on the bradykinin receptor type 1. Molecular docking studies showed that propoxazepam has the highest binding energy to Kv7.2 among the analyzed compounds, exceeding the reference retigabine, and also interacts well with Kv3.1. It demonstrates moderate affinity for □1A-adrenoceptors and high affinity for PDE4, which indicates its potential as an inhibitor of this enzyme. In addition, propoxazepam has the highest affinity for the CB1 receptor among the studied benzodiazepines, which opens up prospects for its further study as a CB1R ligand.

### 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:


- Пригнічення термоіндукованої денатурації бичачого сироваткового альбуміну пропоксазепамом і його фармакологічні наслідки / В. Б. Ларіонов, А. С. Акішева, М. Я. Головенко, О. А. Макаренко, І. Ю. Борисюк // Доповіді національної академії наук України. – 2022. – № 3. – С. 77–86.
- Простагландиновий і брадикініновий механізми анальгетичної та протизапальної дії пропоксазепаму: дані молекулярного докінгу / В. Б. Ларіонов, А. С. Акішева, М. Я. Головенко, О. А. Макаренко, І. Ю. Борисюк // Медична та клінічна хімія. – 2022. – Т. 24, № 1(91). – С. 9–19.
- Докінг-аналіз взаємодії пропоксазепаму з діазепамовим та ібупрофеновим місцями зв'язування людського сироваткового альбуміну / В. Б. Ларіонов, А. С. Акішева, М. Я. Головенко, О. А. Макаренко, І. П. Валіводзь, Ж. М. Цапенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 46–56.

- 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 // Odesa National University Herald. Biology. – 2023. – Vol. 28, iss. 2(53). – P. 99–112.
- In silico exploration of antinociceptive activity of 1,4-benzodiazepines: molecular docking on □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.
- Прогнозування механізмів взаємодії кверцетину, □-циперметрину та його похідних з □-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.

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

**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:** 01190000499 01240004566 01230102321

## 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 ORCHID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02071091

**Місцезнаходження:** вул. Дворянська, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Університетський

## VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Рожковський Ярослав Володимирович

2. Yaroslav Rozhkovskyi

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

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

**Додаткова інформація:**

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02010801

**Місцезнаходження:** Валіховський провулок, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Університетський

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Ядловський Олег Євгенович
2. Oleh Yadlovskyi

**Кваліфікація:** д. б. н., 14.03.05

**Ідентифікатор ORCHID ID:** 0000-0001-9650-8375

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Державна установа "Інститут фармакології та токсикології" Національної академії медичних наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 02011901

**Місцезнаходження:** вул. Антона Цедіка, буд. 14, Київ, 03057, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Галузевий

**Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Нефьодов Олександр Олександрович
2. Oleksandr Nefedov

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

**Ідентифікатор ORCHID ID:** 0000-0002-5796-1852

**Додаткова інформація:**

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02071091

**Місцезнаходження:** вул. Дворянська, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Університетський

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Александрова Олександра Ігорівна
2. Oleksandra Aleksandrova

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

**Ідентифікатор ORCHID ID:** 0000-0002-5930-6843

**Додаткова інформація:**

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02071091

**Місцезнаходження:** вул. Дворянська, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Університетський

## VIII. Заключні відомості

| | |
|---|---|
| **Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради** | Галкін Борис Миколайович |
| **Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні** | Галкін Борис Миколайович |
| **Відповідальний за підготовку облікових документів** | Лукашук Світлана Борисівна |
| **Реєстратор** | УкрІНТЕІ |
| **Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності** | Юрченко Тетяна Анатоліївна |