Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0524U000131

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 24-04-2024

Статус: Підтверджена МОН

Реквізити наказу МОН / наказу закладу: Наказ МОН № 920 від 26.06.2024 р.

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Пашинська Влада Анатоліївна
2. Vlada Pashynska

Кваліфікація: к. ф.-м. н., старший науковий співробітник, 03.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-9786-6828

Вид дисертації: доктор наук

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 03.00.02

Назва наукової спеціальності: Біофізика

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 08-05-2024

Спеціальність за освітою: Біофізик. Викладач

Місце роботи здобувача: Фізико-технічний інститут низьких температур імені Б. І. Вєркіна Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03534601

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 47, Харків, Харківський р-н., 61103, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 64.051.13

Повне найменування юридичної особи: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Код за ЄДРПОУ: 02071205

Місцезнаходження: майдан Свободи, буд. 4, Харків, Харківський р-н., 61022, 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: Фізико-технічний інститут низьких температур імені Б. І. Вєркіна Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03534601

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 47, Харків, Харківський р-н., 61103, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34.17, 34.17.15, 34.17.05

Тема дисертації:

1. Мас-спектрометричні маркери та молекулярно-фізичні механізми дії біологічно активних речовин

2. Mass spectrometric markers and molecular physical mechanisms of action of biologically active substances

Реферат/анотація:

1. Пашинська В.А. Мас-спектрометричні маркери та молекулярно-фізичні механізми дії біологічно активних речовин. – Кваліфікаційна наукова праця, оформлена для наукової доповіді. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фізико-математичних наук за спеціальністю 03.00.02 «Біофізика» (фізико-математичні науки). – Фізико-технічний інститут низьких температур ім. Б.І. Вєркіна НАН України, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2023. Дисертація присвячена актуальній біофізичній проблемі встановлення молекулярно-фізичних механізмів процесів, які визначають дію біологічно активних речовин на біологічні системи. В роботі розвинуто один з перспективних методологічних підходів, що полягає у визначенні маркерів (індикаторів) біофізичних процесів на молекулярному рівні, зокрема, сучасними мас-спектрометричними методиками. Завдяки отриманим результатам у дисертації визначено молекулярно-фізичні механізми, що пов'язані з біологічною дією низки сполук лікарського призначення: протималярійних агентів артемізинінового ряду,

протиінфекційних бісчетвертинних амонієвих сполук та рамноліпідів, протитуберкульозного антибіотика циклосерин, противірусного агенту тилорон, кардіопротекторного препарату флокалін; а також встановлено мас-спектрометричні маркери біологічно важливих молекулярно-фізичних процесів, що відбуваються за участю біологічно активних органічних компонентів атмосферних аерозолів (зокрема моносахаридних ангідридів, поліолів). Для групи протималярійних ліків, у роботі вперше на основі визначення мас-спектрометричних маркерів формування нековалентних комплексів молекул препаратів артемізинінового ряду з Fe(III)-гемом запропоновано фізичний механізм, пов'язаний із протималярійною дією цих агентів. У рамках встановлення молекулярно-фізичних основ показаної в ряді клінічних досліджень протипухлинної активності препаратів артемізинінового ряду, вперше експериментально доведено нековалентне комплексоутворення молекул артемізиніну та дигідроартемізиніну з азотистими основами нуклеїнових кислот: аденіном, цитозином та метилтиміном у полярному середовищі. Завдяки застосуванню комплексного підходу, що поєднує експериментальний метод мас-спектрометрії з іонізацією електророзпиленням та розрахунковий метод DFT, встановлено явище міжмолекулярної конкуренції між артемізиніновими агентами та молекулами препаратів, які належать до класу органічних кислот (аспірин та вітамін С) за нековалентне зв'язування з мембранними фосфоліпідами на прикладі дипальмітоїлфосфатидилхоліну. Встановлені конкурентні процеси вперше запропоновано в якості молекулярно-фізичних механізмів модифікації біологічної активності артемізинінових препаратів та аспірину або вітаміну С при їхньому одночасному застосуванні. При вивченні молекулярних механізмів модифікації біологічної дії протиінфекційних бісчетвертинних амонієвих агентів, уперше виявлено формування стабільних комплексів дикатіонів декаметоксину, етонію, тіонію з аспірином та конкуренцію лікарських сполук різних груп за нековалентне зв'язування з молекулами дипальмітоїлфосфатидилхоліну. В дисертації уперше встановлено специфічне нековалентне зв'язування між молекулами агенту тилорон та нуклеозидом уридином у полярному середовищі, що пропонується в якості молекулярно-фізичного механізму, пов'язаного з противірусною активністю тилорону. У напрямку дослідження серцево-судинних ліків, вперше, базуючись на результатах вивчення міжмолекулярної взаємодії винайденого в Україні кардіопротекторного агенту флокалін з рядом амінокислот, запропоновано фізичний механізм взаємодії препарату з АТФ-чутливим калієвим мембранним каналом. Застосування комплексу мас-спектрометричних методик та розрахункового методу AM1 для дослідження модельних систем, що містили бісчетвертинні амонієві сполуки (декаметоксин, етоній) у сольватному оточенні, дозволило визначити мас-спектрометричні маркери структурної стабільності цих протиінфекційних агентів та показати, що взаємодія дикатіонів цих сполук із компонентами сольватного оточення значно впливає на їхню структурну стабільність. В дисертації розроблена та валідована методика на основі методу ГХ/МС для визначення в складі нековалентних частинок атмосферних аерозолів біологічно активних органічних речовин, зокрема левоглюкозану та інших моносахаридних ангідридів. Завдяки використанню ГХ/МС методики вперше в зразках атмосферних аерозолів ідентифіковано раніше неописані складові – полярні органічні сполуки 2-метилтреїтол та 2-метилеритритол. Ключові слова: біологічно активні речовини, ліки, органічні складові атмосферних аерозолів, міжмолекулярна взаємодія, біомолекули-мішені, нековалентні комплекси, молекулярно-фізичні механізми біологічної дії, модуляція активності ліків, сольватація, м'якоіонізаційна мас-спектрометрія, газова хроматографія/мас-спектрометрія, мас-спектрометричні маркери, квантово-механічні розрахунки.

2. Pashynska V. A. Mass spectrometric markers and molecular physical mechanisms of action of biologically active substances. – Qualification scientific work for a scientific report. Thesis for the scientific degree Doctor of science in physics and mathematics, specialty 03.00.02 "Biophysics". – B.I. Verkin Institute for Low Temperature Physics and Engineering of the NAS of Ukraine, V.N. Karazin National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2023 The dissertation is devoted to the actual biophysical problem of disclosure of molecular physical mechanisms of processes which determine the action of biologically active substances on biological systems. A promising methodological approach related to identification of mass spectrometric markers (indicators) of biophysical processes at the molecular level has been developed. Based on the obtained results, the above-mentioned problem of molecular biophysics has been solved in the dissertation for the selected research objects.

Namely, the molecular physical mechanisms connected with the biological action of a number of medicines (antimalarial agents of artemisinin type, anti-infective bisquaternary ammonium compounds and rhamnolipids, antituberculosis antibiotic cycloserine, antiviral drug tiloron, cardioprotective agent flokalin) have been proposed. Moreover, the mass spectrometric markers of biologically important molecular physical processes that occur with the participation of biologically active organic components of atmospheric aerosols (in particular, levoglucosan, polyols) have been determined. The molecular physical mechanism, which related to the antimalarial activity of the artemisinin type drugs, has been proposed on the basis of initially determined mass spectrometric markers of formation of stable noncovalent complexes of molecules of these drugs with Fe(III)-heme. In the framework of revealing the molecular physical basis of reported antitumor activity of artemisinin type drugs, noncovalent complexation of artemisinin and dihydroartemisinin with the nucleobases of nucleic acids: adenine, cytosine, and methylthymine, has been experimentally shown for the first time. Due to application of the complex approach, which combines the experimental mass spectrometry method and the DFT calculations, the phenomenon of intermolecular competition between artemisinin agents and molecules of aspirin or vitamin C for noncovalent binding with membrane phospholipids (e.g. dipalmitoylphosphatidylcholine) has been revealed. These competitive processes are proposed for the first time as molecular physical mechanisms of modulating the biological activity of artemisinin type drugs and aspirin or vitamin C when they are used simultaneously. Under study of the molecular mechanisms of modulation of the action of anti-infective bisquaternary ammonium compounds, the formation of stable complexes of dications of decamethoxinum, ethonium or thionium with aspirin has been shown for the first time. At the same time the competition between the medicinal compounds of different groups for binding to dipalmitoylphosphatidylcholine has been revealed. The specific noncovalent complexation of the molecule of antiviral agent tilorone with uridine nucleoside in a polar medium has been revealed for the first time. Such complexation is proposed as a molecular physical mechanism of the antiviral activity of tilorone. Based on the results of the study of intermolecular interactions of recently invented in Ukraine cardioprotective agent flokalin with a number of amino acids, a molecular physical mechanism of the interaction of the drug with cardiac-specific ATP-sensitive membrane channel have been proposed. A complex of mass spectrometric techniques and calculation method AM1 were applied to study bisquaternary ammonium compounds (decamethoxinum, ethonium) in a solvate environment. The obtained results allowed us to determine mass spectrometric markers of structural stability of the agents and to demonstrate that interactions of the bisquaternary dications with the solvate components can seriously effect on the agents stability. A significant result of the dissertation is the development and validation of a technique based on GC/MS method for the determination of biologically active substances (levoglucosan, other monosaccharide anhydrides) in atmospheric aerosols particles. Due to application of the GC/MS technique, the previously undescribed components– polar organic compounds 2-methylthritol and 2-methylerythritol have been identified for the first time in aerosol samples. Key words: biologically active substances, drugs, organic components of atmospheric aerosols, intermolecular interactions, target biomolecules, noncovalent complexes, molecular physical mechanisms of biological action, modulation of drugs activity, solvation, soft ionization mass spectrometry, GC/MS, mass spectrometric markers, quantum mechanical calculations.

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: Не застосовується

Підсумки дослідження: Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

Публікації:

- Pashynska V. A., Kosevich M. V., Van den Heuvel H., Claeys M. Characterization of noncovalent complexes of antimalarial agents of the artemisinin type and Fe(III)-heme by electrospray ionization mass spectrometry

and collisional activation tandem mass spectrometry. J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2004. Vol. 15. P. 1181-1190. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jasms.2004.04.030.
- Pashynska V. A. Mass spectrometric study of intermolecular interactions between the artemisinin-type agents and nucleobases. Біофізичний вісник. 2009. Т. 22(1). С. 20-28.
- Pashynska V. A., Kosevich M. V., Van den Heuvel H., Cuyckens F., Claeys M. Study of non-covalent complexes formation between the bisquaternary ammonium antimicrobial agent decamethoxinum and membrane phospholipids by elecrtospray ionization and collision-induced dissociation mass spectrometry. Вісник харківського національного університету ім. Каразіна №637. Біофізичний вісник. 2004. Т. 1-2 (14). С. 123-130.
- Pashynska V., Kosevich M., Stepanian S., Adamowicz L. Noncovalent complexes of tetramethylammonium with chlorine anion and 2,5-dihydroxybenzoic acid as models of the interaction of quaternary ammonium biologically active compounds with their molecular targets. A theoretical study. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM . 2007. Vol. 815. P.55-62. DOI: https://doi.org/10.1016/j.theochem.2007.03.019.
- Pashynska V., Boryak O., Kosevich M., Stepanian S., Adamowicz L. Competition between counterions and active protein sites to bind bisquaternary ammonium groups. A combined mass spectrometry and quantum chemistry model study. Eur. Phys. J. D. 2010. Vol. 58. P.287-296. DOI: https://doi.org/10.1140/epjd/e2010-00125-5.
- Pashynska V. A. Mass spectrometric study of rhamnolipid biosurfactants and their interactions with cell membrane phospholipids. Biopolymers and Cell. 2009. Vol. 25, N 6. P. 504-508. DOI: http://dx.doi.org/10.7124/bc.0007FE.
- Pashynska V. A.,. Zholobak N. M, Kosevich M. V., Gomory A., Holubiev P. K., Marynin A. I. Study of intermolecular interactions of antiviral agent tilorone with RNA and nucleosides. Біофізичний вісник. 2018. Т. 39(1). С. 15-26. DOI: https://doi.org/10.26565/2075-3810-2018-39-02.
- Pashynska V., Stepanian S., Gomory A., Vekey K., Adamowicz L. New cardioprotective agent flokalin and its supramolecular complexes with target amino acids: An integrated mass-spectrometry and quantum-chemical study. J. Mol. Struc. 2017. Vol. 1146. P. 441-449. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.06.007.
- Pashynska V., Stepanian S., Gomory A., Vekey K., Adamowicz L. Competing intermolecular interactions of artemisinin-type agents and aspirin with membrane phospholipids: Combined model mass spectrometry and quantum-chemical study. Chem. Phys. 2015. Vol. 455. P. 81-87. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2015.04.014.
- Pashynska V., Stepanian S., Gömöry Á., Adamowicz L. What are molecular effects of co-administering vitamin C with artemisinin-type antimalarials? A model mass spectrometry and quantum chemical study. J. Mol. Struc. 2021. Vol. 1232. P. 130039. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130039.
- Pashynska V. A., Kosevich M. V., Gomory A., Vekey K. Model mass spectrometric study of competitive interactions of antimicrobial bisquaternary ammonium drugs and aspirin with membrane phospholipids. Biopolymers and Cell. 2013. Vol. 29(2). P. 157-162. DOI: http://dx.doi.org/10.7124/bc.000814.
- Kasian N. A., Pashynska V. A., Vashchenko O. V., Krasnikova A. O., Gomory A., Kosevich M. V., Lisetski L. N. Probing of the combined effect of bisquaternary ammonium antimicrobial agents and acetylsalicylic acid on model phospholipid membranes: differential scanning calorimetry and mass spectrometry studies. Molecular BioSystems. 2014. Vol.10. P. 3155-3162. DOI: 10.1039/c4mb00420e.
- Pashynska V. A., Kosevich M. V., Gomory A. Mass spectrometry study of noncovalent complexes formation of antibiotic cycloserine with N-acetyl-D-glucosamine and ascorbic acid. Біофізичний вісник. 2020. Vol. 43. P. 103-110. DOI: https://doi.org/10.26565/2075-3810-2020-43-11.
- Pashynska V. A., Kosevich M. V., Van den Heuvel H., Claeys M. The effect of cone voltage on electrospray mass spectra of the bisquaternary ammonium salt decamethoxinum. Rapid Commun. Mass Spectrom. 2006. Vol. 20(5). P. 755-763.
- Пашинская В. А., Косевич М. В., Степаньян С. Г. Квантовомеханическое исследование структуры гидратированного бисчетвертичного аммониевого соединения декаметоксина. Вісн. Харк. Ун-ту N 49.

Біофізичний вісник. 2000. Т. 2(7). С. 29-34.
- Pashynska V. A., Kosevich M. V., Gomory A., Vekey K., Claeys M., Chagovets V. V., Pokrovskiy V. A. Variable Electrospray Ionization and Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectra of the Bisquaternery Ammonium Salt Ethonium. Mass Spectrometry & Purification Techniques. 2015. Vol. 1:103. P. 1-9. DOI: 10.4172/2469-9861.1000103.
- Kosevich M. V., Boryak O. A., Chagovets V. V., Pashynska V. A., Orlov V. V., Stepanian S. G., Shelkovsky V. S. “Wet chemistry” and crystallochemistry reasons for acidic matrix suppression by quaternary ammonium salts under matrix-assisted laser desorption/ionization conditions. Rapid Commun. Mass Spectrom. 2007. Vol. 21(11). P. 1813-1819. DOI: https://doi.org/10.1002/rcm.3020.
- Vashchenko O. V., Pashynska V. A., Kosevich M. V., Panikarskaya V. D., Lisetski L. N. Modulation of bisquaternary ammonium agents affect on model biomembranes by complex formation with an organic anion. Biopolymers and Cell. 2010. Vol. 26, N 6. P. 472-477. DOI: http://dx.doi.org/10.7124/bc.000176.
- Pashynska V., Vermeylen R., Vas G., Maenhaut W., Claeys M. Development of a gas chromatography/ion trap mass spectrometry method for determination of levoglucosan and saccharidic compounds in atmospheric aerosols. Application to urban aerosols. J. Mass Spectrom. 2002. Vol. 37. P.1249-1257. DOI: https://doi.org/10.1002/jms.391.
- Claeys M., Graham B., Vas G., Wang W., Vermeylen R., Pashynska V., Cafmeyer J., Guyon P., Andreae M., Artaxo P., Maenhaut W. Formation of secondary organic aerosols through photooxidation of isoprene. Science. 2004. Vol. 303. P. 1173-1176. DOI: 10.1126/science.1092805.
- Decesari S., Fuzzi S., Facchini M.C., Mircea M., Emblico L., Cavalli F., Maenhaut W., Chi X., Schkolnik G., Falkovich A., Rudich Y., Claeys M., Pashynska V., Vas G., Kourtchev I., Vermeylen R., Hoffer A., Andreae M.O., Tagliavini E., Moretti F., Artaxo P. Characterization of the organic composition of aerosols from Rondônia, Brazil, during the LBA-SMOCC 2002 experiment and its representation through model compounds. Atmos. Chem. Phys. 2006. Vol. 6. P. 375-402. DOI: https://doi.org/10.5194/acp-6-375-2006.
- Claeys M., Kourtchev I., Pashynska V., Vas G., Vermeylen R., Wang W., Cafmeyer J., Chi X., Artaxo P., Andreao M.O., Maenhaut W. Polar organic marker compounds in atmospheric aerosols during the LBA-SMOCC 2002 biomass burning experiment in Rondônia, Brasil: sources and source processes, time series, diel variations and size distributions. Atmos. Chem.Phys. 2010. Vol.10. P. 9319-9331. DOI: https://doi.org/10.5194/acp-10-9319-2010.

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

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення стану навколишнього середовища; 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: 0102U003100, 0103U000312, 0106U002560, 0110U007895, 0114U001070, 0117U002287, 0120U100157

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Довбешко Галина Іванівна

2. Galina Dovbeshko

Кваліфікація: д. ф.-м. н., професор, 03.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-7701-0106

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417302

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 46, Київ, 03680, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Дорошенко Ірина Юріївна

2. Iryna Doroshenko

Кваліфікація: д. ф.-м. н., с.д., 01.04.14

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-0743-2899

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 60, Київ, 01033, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шестопалова Ганна Вікторівна

2. Anna Shestopalova

Кваліфікація: д. ф.-м. н., професор, 03.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7613-7212

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут радіофізики та електроніки ім. О. Я. Усикова Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03534593

Місцезнаходження: вул. Академіка Проскури, буд. 12, Харків, Харківський р-н., 61085, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Катрич Віктор Олександрович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Катрич Віктор Олександрович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Шевченко Андрій Олександрович
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна