Рішення
разової спеціалізованої вченої ради 82.091.2025
про присудження ступеня доктора філософії

Здобувач ступеня доктора філософії Акішева Аліна Сергіївна, 1996 року народження, громадянка України, освіта вища: закінчила у 2018 році Одеський національний університет імені І.І. Мечникова за спеціальністю 091 «Біологія», виконала акредитовану освітньо-наукову програму 091 «Біологія».

Разова спеціалізована вчена рада, утворена наказом Одеського національного університету імені І. І. Мечникова від 14.05.2025 року № 995-18, у складі:

Голови разової спеціалізованої вченої ради:

Галкіна Бориса Миколайовича, доктора біологічних наук, професора, директора Наукового центру з морської біології та біотехнології ОНУ імені І.І. Мечникова.

Рецензентів:

Александрової Олександри Ігорівни, кандидата біологічних наук, доцента, доцента кафедри загальної та клінічної фармації ОНУ імені І.І. Мечникова.

Нефьодова Олександра Олександровича, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри загальної та клінічної фармації ОНУ імені І.І. Мечникова.

Офіційних опонентів:

Ядловського Олега Євгеновича, доктора біологічних наук, директора Державної установи «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України».

Рожковського Ярослава Володимировича, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету.

на засіданні «27» червня 2025 року прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» Акішевій Аліні Сергіївні на підставі публічного захисту дисертації «*In silico* аналіз механізмів реалізації анальгетичного та протизапального ефектів алкоксіпохідних 1,4-бензодіазепіну.» за спеціальністю 091 «Біологія».

Дисертацію виконано у Одеському національному університеті імені І.І. Мечникова. Наукові керівники: Макаренко Ольга Анатоліївна, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувач кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти ОНУ імені І. І. Мечникова та Ларіонов Віталій Борисович, доктор біологічних наук, завідувач лабораторії молекулярної фармакології та медицини відділу біомедицини Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України.

Дисертацію подано у вигляді спеціально підготовленого рукопису. Дисертація написана українською мовою на 159 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, двох розділів результатів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Дисертація ілюстрована 22 рисунками і 23 таблицями. Список використаних джерел включає 148 видання (6 кирилицею і 142 латиницею).

Дисертація відповідає п. 6 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 (зі змінами).

Здобувач має 18 наукових публікацій за темою дисертації, з них 1 стаття у періодичному науковому виданні проіндексованому у базах даних Web of Science та Scopus, 5 статей у наукових фахових виданнях України, 12 тез доповідей на вітчизняних та міжнародних конференціях. Зокрема:

1. Ларіонов В. Б., Акішева А. С., Головенко М. Я., Макаренко О. А., Борисюк І.Ю. Пригнічення термоіндукованої денатурації бичачого сироваткового альбуміну пропоксизепамом і його фармакологічні наслідки. Доповіді національної академії наук України. 2022. №3. С. 77-86. https://doi.org/10.15407/dopovidi2022.03.077
2. Ларіонов, В. Б., Акішева, А. С., Головенко, М. Я., Макаренко, О. А., & Борисюк, І. Ю. Простагландиновий і брадикініновий механізми анальгетичної та протизапальної дії пропоксазепаму: дані молекулярного докінгу. Medical and Clinical Chemistry. 2022. № 1. С. 9–19. https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i1.13033
3. Ларіонов В. Б.,Акішева А. С., Головенко М. Я., Макаренко О. А., Валіводзь І. П., Цапенко Ж. М. Докінг-аналіз взаємодії пропоксазепаму з діазепамовим та ібупрофеновим місцями зв'язування людського сироваткового альбуміну. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2022. Т. 16, № 1. С. 46–56 https://doi.org/10.33250/16.01.045
4. Larionov V.B., Golovenko M. Ya., Akisheva A. S., Valivodz I. P., Borysiuk I. Yu., Molodan Yu. O., Makarenko O. A. Molecular Insights into Propoxazepam Interaction with TRPV1 Receptors: A Docking Analysis. Вісник ОНУ. Біологія. 2023. Т. 28, № 2 (53). С. 99-112. https://doi.org/10.18524/2077-1746.2023.2(53).293324
5. Akisheva, A. S., Larionov, V. B., Golovenko, M. Y., Makarenko, O. A., Valivodz, I. P., Borysiuk, I. Y., & Molodan, Y. O. In silico exploration of an tinociceptive activity of 1,4-benzodiazepines: Molecular docking on α1 A adrenoceptor, and phospho-diesterase 4. Regul. Mech. Biosyst. 2024. 15(2). 327 336. https://doi.org/10.15421/022447
6. Акішева А. С., Сідлецький О. С., Молодан Ю. О., Макаренко О. А. Прогнозування механізмів взаємодії кверцетину, α-циперметрину та його похідних з α-рецептором естрогену (дослідження in silico). Вісник ОНУ.

Біологія. 2024. Т. 29, вип. 1(54). С. 81 – 105. https://doi.org/10.18524/20771746.2024.1(54).309040

У дискусії взяли участь голова і члени спеціалізованої вченої ради та присутні на захисті фахівці:

Голова разової спеціалізованої вченої ради:

Галкін Борис Миколайович, доктор біологічних наук, професор, директор Наукового центру з морської біології та біотехнології ОНУ імені І.І. Мечникова. Виступ позитивний. Без зауважень.

Запитання до здобувача:

1. Чи значеннями IC_{50} також майже вдвічі перевищує референтний препарат ібупрофен в дослідженнях *in vivo*, як і в дослідженні *in vitro*?

Рецензент:

Александрова Олександра Ігорівна, кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри загальної та клінічної фармації ОНУ імені І.І. Мечникова. Виступ позитивний із зауваженнями, що стосуються окремих формулювань, орфографії та пунктуації.

Запитання до здобувача:

1. Чим обумовлено вибір 4% концентрації БСА при вивченні протективної активності 1,4-бензодіазепінів у моделі термічної денатурації БСА. pH робочого розчину БСА дорівнював 7,4, а фізико хімічні характеристики сполук (дипольний момент та коефіцієнт розподілу) визначався при pH 7. Не має посилання на першоджерело. Також, чим обумовлено різний концентраційний діапазон сполук: тест-зразки готували з вихідних метанольних розчинів сполук у концентраційному діапазоні 15—60 мМ, при цьому концентрації ібупрофену 0,6-6 мкМ? Чим становили 1,5—20 мкМ, а похідних 1,4-бензdіазепіну - обумовлений вибір в якості референт препарату ібупрофену?

2. стор. 61 – таблиця 3.3: «на основі отриманих даних щодо енергії взаємодії між похідними 1,4-бензодіазепінів та людським сироватковим альбуміном у різних сайтах зв'язування», який тип зв'язків вносить максимальний вклад в реалізацію взаємодії з урахуванням відповідних амінокислотних залишків альбуміну?

3. стор. 75 – на основі отриманих даних з приводу того, що «взаємодія пропоксазепаму з ЦОГ2 має більш виразний специфічний характер порівняно з ЦОГ-1, тому взаємодія пропоксазепаму з місцем, близьким до активного центру в ЦОГ-2, може частково впливати на активність цього ензиму», чи можна передбачити, буде пропоксазепам виступати прямим чи непрямим інгібітором цього ферменту?

4. стор. 82-84 – при створенні візуалізації розташувань досліджених сполук у специфічних місцях зв'язування було обрано різні програми: у випадку зв'язування цих сполук з амінокислотами KCNQ2 використовувалась програма LigPlot+; з амінокислотами Kv3.1 - DiscoveryStudio2021. Чим це обумовлено?

5. стор. 89 (табл. 4.10), стор 94 (табл. 4.12) чому для визначення енергії зв'язування досліджуваних сполук з α1A адренергічним рецептором та з рецептором ФДЕ використовуються різні програми, відповідно, AutoDock Vina

та Schrödinger Maestro Glide? Як корелюють отримані дані між собою та чим обумовлено такий вибір програм?

6. стор. 89 (табл. 4.10), стор 94 (табл. 4.12) чому для визначення енергії зв'язування досліджуваних сполук з α1А адренергічним рецептором та з рецептором ФДЕ використовуються різні програми, відповідно, AutoDock Vina та Schrödinger Maestro Glide? Як корелюють отримані дані між собою та чим обумовлено такий вибір програм?

Нефьодов Олександр Олександрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної та клінічної фармації ОНУ імені І.І. Мечникова. Виступ позитивний із зауваженнями, що стосуються орфографії та невдалих формулювань.

Запитання до здобувача:

1. У вашій роботі використовувались різні підходи до енергетичної оцінки взаємодій (Glide, MM-GBSA, AutoDock Vina). Які переваги та недоліки кожного з цих методів, і який із них, на вашу думку, забезпечує найбільш точну кореляцію з експериментальними даними? Наведіть приклади, як поєднання методів може підвищити достовірність висновків,

2. Опишіть детально процедуру підготовки як лігандів, так і білкових структур перед проведенням молекулярного докінгу. Які кроки ви для забезпечення коректності моделювання вважали критичними взаємодії і як контролювали якість підготовлених моделей?

3. Як ви інтегрували методи молекулярної динаміки у вашу роботу після докінгу, і які особливості динамічної поведінки білково-лігандних комплексів були виявлені? Як молекулярна динаміка допомогла уточнити конформаційну стабільність і функціональну релевантність взаємодій?

Офіційний опонент:

Ядловський Олег Євгенович, доктор біологічних наук, директор Державної установи «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України». Виступ позитивний із зауваженнями, що стосуються орфографії, оформлення переліку скорочень, обґрунтуванню впливу пропоксазепаму на ЦОГ-1, ЦОГ-2.

Запитання до здобувача:

1. Яке місце застосування пропоксазепаму в клініці, в аспекті отриманих автором даних, та який/які препарат від може замінити?
2. Чи можна розглядати дослідження щодо взаємодії досліджуваних сполук з активними центрами ЛСА в аспекті їх зв'язування з альбуміном та фармакокінетичних взаємодій?
3. Чи не залежить антиноцицептивна активність пропоксазепаму від атому брому структурі, а також ГАМК-ергічним компонентам фармакологічної дії, які маскують ноцицепцію, завдяки гальмівним, м'язоворелаксуючим ефектами, тощо.

4. Чи не є показаний автором вплив на брадикініновий рецептор 1-го типу, NMDA рецептор, фосфодіестераза 4, TRPV1 рецептор та каннабіноїдний рецептор 1, потенційними обмеженнями на застосування пропоксазепаму?

Рожковський Ярослав Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету. Виступ позитивний із зауваженнями, що стосуються оформлення ключових слів та опису практичного значення результатів.

Запитання до здобувача:

1. Яке можливе місце алкоксипохідних 1,4-бензодіазепіну в сучасній класифікації нестероїдних протизапальних засобів. Чи можна розглядати їх як окрему групу НПЗП?

2. Виходячи з встановлених в роботі потенційних рецепторних мішеней, які можуть бути переваги і недоліки алкоксипохідних 1,4-бензодіазепіну порівняно з іншими групами нестероїдних протизапальних засобів?

3. Які потенційні переваги пропоксазепаму перед іншими НПЗП надає встановлений високий афінітет цього препарату до NMDA рецепторів?

У дискусії взяли участь присутні на захисті:

Коломійчук Тетяна Вікторівна, старший викладач кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти біологічного факультету ОНУ імені І. І. Мечникова.

Запитання до здобувача:

1. Які обмеження має молекулярний докінг як метод?

Чернадчук Сніжана Сергіївна, кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри молекулярної біології, біохімії та генетики біологічного факультету ОНУ імені І. І. Мечникова.

Запитання до здобувача:

1. Чому ви обрали серед великого класу потенціал залежних іонних каналів саме Kv 3.1 та Kv7.2?

2. У Вашому дослідженні використовуються різні методи молекулярного докінгу. Чи є узгодженість між результатами, отриманими різними методами докінгу?

Гладкій Тетяна Володимирівна, кандидат біологічних наук доцент, доцент кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти біологічного факультету ОНУ імені І. І. Мечникова.

Запитання до здобувача:

1. Який тип болю є основною мішенню для терапевтичної дії пропоксазепаму?

2. Які критерії були визначальними при порівнянні афінності пропоксазепаму з референтними препаратами?

Кириленко Наталя Анатоліївна, кандидат біологічних наук, доцент кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти ОНУ імені І. І. Мечникова.

Запитання до здобувача:

1. Який із методів енергетичної оцінки (Glide, MMGBSA, AutoDock Vina) ви вважаєте найбільш інформативним і чому?

2. Яку роль у дослідженні відігравав MM-GBSA аналіз і як його результати корелювали з докінговими оцінками?

Павліченко Ольга Дмитрівна, старший викладач кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти біологічного факультету ОНУ імені І. І. Мечникова.

Запитання до здобувача:

1. Які алгоритми були використані для проведення молекулярного докінгу та оцінки енергії зв'язування досліджуваних алкоксипохідних 1,4-бензодіазепіну?

2. За якими критеріями відбувався вибір референтних сполук для проведення молекулярного докінгу, і як їх використання дозволило інтерпретувати результати порівняльного аналізу з досліджуваними похідними 1,4-бензодіазепіну?

Результати відкритого голосування:

«За» - 5 членів ради,
«Проти» - немає

На підставі результатів голосування спеціалізована вчена рада присуджує Акішевій Аліні Сергіївні ступінь доктора філософії з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія.

Відеозапис захисту дисертації додається.

Голова разової спеціалізованої вченої ради, д.б.н., проф. Борис ГАЛКІН

Підпис голови спеціалізованої разової вченої ради Бориса Галкіна завіряю. Проректор І. Мечникова