

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Державної наукової установи
«Науково-технологічний комплекс
«Інститут монокристалів»
Національної академії наук України»,
чл.-кор. НАН України
доктору хімічних наук, професору
Валентину ЧЕБАНОВУ

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата хімічних наук, молодшого наукового співробітника відділу
рентгеноструктурних досліджень і квантової хімії ім. О.В.Шишкіна
Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут моно-
кристалів» Національної академії наук України»

Омельченко Ірини Владиславівни

на дисертаційну роботу **Коваленко Світлани Вікторівни**

«Нові біологічно активні речовини – модулятори сіртуїну-1 та сполуки з потен-
ційною противірусною (COVID-19) дією»,

подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 102 Хімія, Галузь знань 10 Природничі науки.

**1. Актуальність дисертаційної роботи та її зв'язок з державними чи га-
лузевими науковими програмами.**

Пошук нових біологічно активних сполук, придатних для подальшої розро-
бки лікарських препаратів, є однією з провідних задач сучасної органічної хімії.
Окремо варто виділити напрямок пошуку сполук, які здатні проявляти противіру-
сну активність для пригнічення дії коронавірусу SARS-CoV-2: попри зниження
масштабів захворюваності на COVID-19 у світі останніми роками, запит на розро-
бку ліків, здатних ефективно впливати на цей вірус (а у майбутньому, можливо, і
на його аналоги), залишається дуже високим. У дисертації С.В.Коваленко вивчено
біологічні механізми впливу низки сполук імідазолового, N-ацилгідрозонового та

бензодіазепінового рядів на біологічні мішені, зокрема спайковий білок S-RBD коронавірусу, що ставить цю роботу у ряд найбільш актуальних досліджень. Вивчення ж взаємодій цих сполук з іншим типом біологічних мішеней - SIRT1 – значно розширює область можливого їхнього практичного застосування для розробки потенційних ліків проти різноманітних хвороб.

Актуальність додатково підтверджується зв'язком з НДР відомчого замовлення НАН України «Створення сучасних основ одержання та аналізу речовин і компонентів матеріалів фармацевтичного призначення» (2019-2021рр., номер державної реєстрації 0119U100727), яке виконувалось у відділу органічної та біоорганічної хімії НТК «Інститут монокристалів» НАНУ.

2. Ступінь обґрунтованості наукових положень в дисертації, їх достовірність і новизна.

Наукові положення дисертації Коваленко С.В. мають тверде наукове обґрунтування. Відбір потенційних біологічно активних об'єктів дослідження базується на віртуальному скринінгу бібліотеки низькомолекулярних сполук, що наразі є «золотим стандартом» для робіт, які мають кінцевою метою створення лікарських препаратів. Вивчення механізму біологічної дії проводилось із застосуванням методів молекулярного докінгу, які мають тверде теоретичне обґрунтування та широко використовуються у найбільш сучасних дослідженнях біологічно активних сполук. Дисертантка використала сучасні методики синтезу та додатково підтвердила результати *in silico* моделювання високопродуктивним скринінгом отриманих сполук *in vitro*.

3. Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту.

Дисертація є логічно побудованим, завершеним, добре обґрунтованим науковим дослідженням. Вона складається з анотації, вступу, п'яти розділів, висновків, списку публікацій, та одного додатку. Загальний обсяг становить 243 сторінки друкованого тексту.

У вступі обґрунтовано актуальність роботи, надана інформація про зв'язок її з науковими програмами, планами та темами, сформульовано мету та завдання дослідження, наведено перелік об'єктів та предметів дослідження, перераховано

використані методи. Викладено наукову новизну та практичну цінність дисертації. Наведена кількість конференцій, на яких обговорювались її матеріали, та публікацій, де викладені результати. Також сформульовано особистий внесок здобувачки, який безсумнівно складає основну частину роботи.

Перший розділ починається з огляду методів молекулярного докінгу та їхнього застосування для ідентифікації потенційних біологічно активних речовин та вивчення механізмів взаємодії з рецепторами. Надалі викладено результати детального літературного пошуку щодо фізіологічної ролі сіртуїну-1, його участі у різноманітних клітинних процесах, та існуючих способів моделювання його активності, які застосовуються у лікарських препаратах. Розглянуто різні групи органічних молекул, похідні яких, за літературними даними, можуть активувати чи інгібувати рецептори SIRT1. Окремий підрозділ присвячено участі SIRT1 у механізмі перебігу вірусних інфекцій. Далі наведено детальний огляд ключових біохімічних мішеней, ефективних проти коронавірусу SARS-CoV-2, виокремлено дані щодо вірогідних функціональних груп та механізмів, які беруть участь у пригніченні реплікації вірусу. Зрештою, розглянуто роль SIRT1 як можливого рецептору, ефективного як мішень для терапії під час лікування COVID-19.

Другий розділ присвячено віртуальному скринінгу бібліотеки сполук, які модулюють активність SIRT1. Описано процеси підготування бібліотеки, первинного скринінгу низькомолекулярних сполук з трьох рядів гетероциклічних молекул (N-ацилгідразонів, імідазолів та бензодіазепінів), подальша фільтрація результатів. Також варто відзначити, що вже на цьому етапі дисертантка звернула увагу на механізм модуляції сіртуїну-1, визначивши сайти зв'язування за даними скринінгу.

У **третьому розділі** описано процес та результати дослідження зв'язування відібраних на етапі первинного скринінгу сполук з сіртуїном-1 методами молекулярного докінгу, проаналізовано сайти зв'язування у всіх випадках, розраховано енергії зв'язування, досліджено ключові міжмолекулярні взаємодії, які впливають на механізм процесу. Також наведено схеми синтезу перелічених сполук та результати експериментальних перевірок інгібування ними активності SIRT1.

Четвертий розділ присвячено дослідженню зв'язування сполук-лідерів зі спайковим білком коронавірусу SARS-COV-2 методами молекулярного докінгу. Проведено визначення можливих сайтів зв'язування спайкового білку, скринінг модулюючої активності сполук-лідерів вищезазначених гетероциклічних рядів відносно рецептора S-RBD спайкового білку SARS-COV-2, проаналізовано результати докінгу, зокрема детально розглянуто ключові міжмолекулярні взаємодії, які впливають на механізм зв'язування.

У **п'ятому розділі** описано експериментальні методики синтезу речовин та високопродуктивного скринінгу модуляторів SIRT1.

Висновки дисертаційної роботи відповідають змісту та поставленій меті та завданням, демонструють новизну і наукову цінність результатів.

Анотація до роботи відповідає її тексту і основним положенням дисертації.

4. Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій та конкретний особистий внесок здобувача.

За матеріалами роботи опубліковано три наукові статті у рейтингових наукових виданнях, які індексуються міжнародними наукометричними базами Scopus та Web of Science. Результати роботи апробовані у дискусіях на чотирьох українських та міжнародних конференціях, у додатку до роботи наведено список опублікованих тез. Основні результати дисертації достатньою мірою висвітлені у публікаціях. Відомості про особистий внесок соавторів надано у списку публікацій.

5. Загальна оцінка дисертації та зауваження.

Дисертація Коваленко С.В. є якісною науковою роботою, яка побудована на засадничих принципах міждисциплінарного підходу до процесу розробки нових лікарських препаратів. Варто окремо відзначити, що дисертантка почала з скринінгу бібліотеки сполук та теоретичного моделювання, що є найбільш ефективним сучасним підходом до пошуку потенційних препаратів з конкретною біохімічною дією. Синтез та експериментальний скринінг активності проводився лише для тих сполук, які були відібрані як перспективні кандидати на основі скринінгу та молекулярного докінгу, що безумовно дозволило зекономити час та зусилля на експериментальні роботи та сфокусуватись на найбільш перспективних сполуках. У ди-

сертації присвячено багато уваги міжмолекулярним взаємодіям, які можуть бути ключевими для механізмів зв'язування, що суттєво підсилює її науковий рівень у вимірі теоретичної органічної хімії.

В ході ознайомлення з роботою виникли деякі питання та зауваження:

- 1) Зв'язок між можливою біологічною дією сполук на рецептори SIRT1 та спайковий білок коронавірусу SARS-COV-2 розкрито недостатньо детально.
- 2) Опис міжмолекулярних взаємодій варто дещо впорядкувати, використовуючи принаймні одну систему термінологій. Так, у третьому та четвертому розділах поруч в тексті зустрічаються терміни на кшталт « π - π взаємодії», « π - σ взаємодії», «ван-дер-Ваальсові взаємодії», «гідрофобні взаємодії», які власне можуть бути різним найменуванням для одного і того ж типу міжмолекулярних взаємодій.
- 3) Бракує детальнішого обговорення результатів високопродуктивного скринінгу синтезованих сполук (розділ 3) та порівняння результатів цього скринінгу із теоретичними даними.
- 4) У багатьох ілюстраціях (наприклад, 3-19, 3-20, 3-26, 3-27 і всіх аналогічних, де наведено 3D візуалізацію результатів молекулярного докінгу) бракує опису кольорового кодування для частини малюнків з 3D моделлю.
- 5) Дисертацію могло б збагатити порівняння ефективності досліджуваних сполук у зв'язуванні з рецепторами коронавірусу SARS-COV-2 із вже відомими сполуками, які наразі розглядаються як перспективні ліки, що інгібують реплікацію COVID-19.
- 6) У дисертації виявлено незначну кількість друкарських помилок.

Вищенаведені питання та зауваження не впливають на загальну високу оцінку дисертації, яка є якісним завершеним науковим дослідженням, виконаним на високому рівні.

Відсутність порушень академічної доброчесності.

Під час виконання дисертації Коваленко Світлана Вікторівна дотримувалася принципів академічної доброчесності. За результатами перевірки та аналізу мате-

ріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації.

6. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Вважаю, що за актуальністю, новизною, рівнем і достовірністю отриманих наукових результатів дисертаційна робота Коваленко Світлани Вікторівни «Нові біологічно активні речовини – модулятори сіртуїну-1 та сполуки з потенційною противірусною (COVID-19) дією» повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, який затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44 (зі змінами), а її автор, Коваленко Світлана Вікторівна, заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 Хімія в галузі знань 10 Природничі науки.

Офіційний рецензент:

молодший науковий співробітник відділу
рентгеноструктурних досліджень і кван-
тової хімії ім. О.В.Шишкіна Державної
наукової установи «Науково-
технологічний комплекс
«Інститут монокристалів» Національної
академії наук України),
кандидат хімічних наук



Ірина ОМЕЛЬЧЕНКО