

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна професору ЗВО кафедри
прикладної хімії хімічного факультету,
доктору фізико-математичних наук, професору
Владиславу ЧЕРАНОВСЬКОМУ
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

ВІДГУК

офіційного опонента – професора кафедри супрамолекулярної хімії
Навчально-наукового інституту високих технологій
Київського національного університету імені Тараса Шевченка, доктора
фармацевтичних наук, професора, **Власова Сергія Віталійовича**
на дисертацію Логачової Катерини Олегівни «Молекулярний дизайн та
комп'ютерне моделювання нових інгібіторів коронавірусу SARS-CoV-2»,
подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 10
Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Захворювання спричинені коронавірусом, а саме вірусом SARS-CoV-2 викликали пандемію, яка почалась у 2020 році. За офіційними даними, на коронавірус перехворіло близько 700 млн. населення планети з них за різними оцінками близько 7-18 млн. загинуло від ускладнень викликаних цим вірусом. Звичайно, вакцинація населення та надзвичайні протиепідемічні заходи знизили загрозу. З іншого боку мутації вірусу не дозволяють на даному етапі казати про те, що загрози нового спалаху не існує. Зважаючи на поточну ситуацію із захворюваністю спричиненою вірусом SARS-CoV-2 зараз вельми важливою є проблема створення селективних синтетичних противірусних засобів (бажано недорогих), які б давали змогу пригнічувати реплікацію вірусу та могли б безпечно бути застосовані широкими верствами населення.

Зважаючи на безперечну актуальність вирішення проблеми захворюваності на коронавірус за останні роки науковими групами з усього світу накопичені

знання щодо структури вірусу, його життєвого циклу та ключових для його репродукції білкових структур. Відомі також невеликі молекули, що можуть блокувати розмноження вірусу та існують дані про їх механізми дії.

До таких білкових молекул, які є добре вивченими та привертають увагу дослідників як мішені ліків проти коронавірусу, є протеаза Mpro та PLpro. У якості синтетичних інгібіторів протеази коронавірусу є впровадженими у виробництво та застосовуються в клінічній практиці головне місце займає препарат «Паксловід», який є комбінацією нірматрелвіру з ритонавіром. Цей препарат може застосовуватися перорально, що вказує на перспективність пошуку аналогів з подібними механізмами дії.

Зважаючи на остаточну невирішеність проблеми розробки оральних лікарських засобів для лікування та профілактики коронавірусу очевидно, що пошук нових хімічних структур, які би потенційно мали подібну активність є актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Наукова робота частково проводилась у рамках наступних НДР та проектів:

1) «Молекулярний дизайн, синтез та скринінг нових потенційних противірусних фармацевтичних інгредієнтів для терапії інфекційного захворювання COVID-19». Науково-дослідний проект Національного фонду досліджень України № 2021.01/0062. НДР 0123U102849 (01.02.2022-31.11.2025).

2) «Наночастинки благородних металів функціоналізовані стимул-чутливими лігандами та флуоресцентними барвниками для потреб адресної доставки та моніторингу». Проект фундаментального наукового дослідження Міністерства освіти і науки України № НДР 0122U001388 (01.02.2022-31.12.2023)

Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз його змісту.

Дисертація складається зі вступу, 5 розділів, висновків та списку використаних джерел (299 посилань) та Додатку А. Робота містить 7 таблиць, 55 рисунків та викладена на 165 сторінках.

Вступ за змістом та об'ємом відповідає існуючим вимогам.

В першому розділі авторка послідовно та критично аналізує стан літератури щодо проблем розробки та застосування інгібіторів протеаз для лікування COVID. Основна увага огляду зосереджена саме на Mpro та PLpro, а також *in silico* методах конструювання протикоронавірусних препаратів. Огляд у даному випадку містить інформацію, яка обґрунтовує вибір як об'єктів так і методів дослідження.

У другому розділі висвітлені методи дослідження та програмне забезпечення за допомогою якого виконано дисертаційне дослідження.

У третьому розділі представлені дослідження щодо конструювання аналогів препарату Нірмітрелвіру, як відомого стандартного інгібітору головної протеази Mpro із доведеним механізмом дії, який має клінічне використання. В ході роботи здійснена генерація і фільтрація бібліотеки потенційних кандидатів. За результатами фільтрації та аналізу отриманої бібліотеки встановлено, що основні структурні модифікації, які посилюють загальний інгібуючий ефект нових згенерованих аналогів Нірмітрелвіру, локалізовані в азабіцикло[3.1.0]-гексановому та 2-окспіролідіновому фрагментах.

У четвертому розділі дослідження спрямовані на заповнення “білих плям” серед потенційних Mpro інгібіторів шляхом раціонального дизайну аналогів Енсітрелвіру. У цьому розділі багато уваги приділено алгоритму створення еволюційного дерева бібліотеки, що є вельми корисним та доцільним для розуміння суті роботи. Аналіз згенерованої бібліотеки методом молекулярного докінгу дозволив виявити 10 аналогів Енсітрелвіру, які демонструють сильнішу спорідненість до протеази Mpro порівняно з оригінальним інгібітором. Було

вперше показано, що фрагменти 1-метил-1Н-1,2,4-триазолу та 6-хлоро-2-метил-2Н-індазолу підвищують загальну противірусну ефективність потенційного інгібітора.

У *п'ятому розділі* представлені результати розробки та тестування силових полів для МД моделювання протеаз Mpro та PLpro у водному розчині а також представлені дослідження стабільності комплексів ліганд-рецептор. Був проведений порівняльний аналіз популярних силових полів (OPLS-AA, CHARMM27, CHARMM36 і AMBER03) та оцінено їхню здатність відтворювати нативну структуру протеаз Mpro та PLpro у водному середовищі за фізіологічних умов. В результаті були відібрані умови молекулярно-динамічного моделювання нативної 3D структури та фолдингу протеаз Mpro та PLpro. Показано, що структурно-динамічна стабільність комплексів PLpro-ліганд з нековалентним інгібітором XR8-89 краще відтворювалась силовим полем OPLS-AA та моделлю водного розчину TIP3P. Встановлено, що ліганд-індуковані конформаційні зміни у тривимірній конфігурації каталітичної тріади відіграють важливу роль в алостеричному механізмі інгібування активності протеази PLpro.

Загальні висновки роботі зроблені у відповідності до отриманих результатів молекулярного дизайну, докінгу та МД моделювання, надійно обґрунтовані та не викликають сумнівів.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які сформульовані в дисертаційній роботі, цілком обґрунтовані і не викликають жодних сумнівів. Проведено детальний аналіз літературних джерел за темою дисертації, що дозволило визначити новизну отриманих результатів.

Ступінь обґрунтованості наукових результатів та положень.

Дослідження проведені із залученням сучасних актуальних версій програмного забезпечення та їх правильність не викликає сумнівів. В роботі

наведені підходи щодо підбору умов та оптимізації розрахунків у порівнянні із реальними даними. Всі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відповідають одержаним результатам та не протирічать ним.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, з яких: чотири наукові статті, у таких відомих виданнях, як, RSC Advances, Biophysical Chemistry, Journal of Applied Pharmaceutical Science, ScienceRise: Pharmaceutical Science та одна у вітчизняному фаховому періодичному журналі; 8 тез доповідей на вітчизняних та міжнародних наукових конференціях. Порухення академічної доброчесності в дисертації і наукових публікаціях відсутні.

Практична цінність роботи.

Авторкою проведено та оптимізовано складну роботу із раціонального формування бібліотеки сполук, які є потенційними інгібіторами таких важливих для реплікації небезпечного вірусу SARS-CoV-2 білків як протеази M_{pro} та PL_{pro}. Отримані структури, які пройшли відбір комп'ютерними методами можуть бути у подальшому синтезовані та піддані наступний етапам скринінгу з метою отримання ефективних противірусних засобів спрямованих на подолання загрози, яку створює коронавірусна хвороба.

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації.

Дисертаційна робота Логачової К. О. є цілісним науковим дослідженням з чітко вираженою науковою новизною та практичним значенням. В цілому принципових зауважень до роботи не має.

Серед зауважень та питань є наступні:

1. В роботі не зроблено наголос, щодо новизни отриманих структур в результаті їх генерації. Чи перевіряли автори новизну для згенерованих сполук?
2. У роботі явним чином не показано як враховуються ADMET параметри для отриманих структур на стадіях генерації бібліотеки та її фільтрації, адже це є вочевидь критичним для субстанцій для перорального застосування.
3. Хотілось би побачити у роботі міркування щодо синтетичної доступності для структур лідерів. Як авторка оцінює можливість синтезу запропонованих структур?
4. У назві розділу 4 фігурує білок PLpro але далі у розділі обговорюється генерація бібліотеки аналогів інгібіторів Mpro. У чому тут помилка у назві чи змісті розділу?
5. Загалом дисертаційна робота написана грамотною мовою та містить мінімальну кількість орфографічних та граматичних помилок. У дисертації зустрічаються окремі описки та невдалі вирази: стор 5. має бути «енсітрелвіром» замість «іенсітрелвіром»; на стор. 8 написано, що при виконанні роботи використовували програму DataWarrior 6.0, а на сторінці 66 вказана програма DataWarrior версії 5.5.0 і т.д. але їх мало.

Загальний висновок.

Дисертаційна робота Логачової Катерини Олегівни «Молекулярний дизайн та комп'ютерне моделювання нових інгібіторів коронавірусу SARS-CoV-2» є самостійним, завершеним науковим дослідженням, вносить важливий внесок в розвиток хемоінформатичних підходів у хімії біологічно активних речовин.

Актуальність обраної теми досліджень, обґрунтованість наукових положень та висновків і запропонованих автором рекомендацій, сформульованих

у дисертації, їх вірогідність, достовірність та наукова новизна одержаних результатів, повнота їх викладу в опублікованих працях свідчать про глибоку наукову самостійність автора, високий рівень підготовленості дослідження.

Одержані автором результати забезпечують вирішення актуального наукового завдання в галузі 10 Природничі науки.

Структурно й змістовно дисертаційна робота Логачової Катерини Олегівни «Молекулярний дизайн та комп'ютерне моделювання нових інгібіторів коронавірусу SARS-CoV-2» відповідає спеціальності 102 Хімія та вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженому Постановою КМУ від 12 січня 2022 р. № 44 "Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії" (зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМУ № 341 від 21.03.2022 та зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМУ № 502 від 19.05.2023), а Логачова Катерина Олегівна цілком заслуговує присудження їй наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 102 Хімія.

9 червня 2025 року

Офіційний опонент:

професор кафедри супрамолекулярної хімії
Навчально-наукового інституту високих технологій
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка
доктор фармацевтичних наук,
професор

Сергій ВЛАСОВ

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 14:09:07 02.07.2025

Назва файлу з підписом: Відгук_Логачова_Власов.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 489.2 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Відгук_Логачова_Власов.pdf
Розмір файлу без підпису: 502.8 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ВЛАСОВ СЕРГІЙ ВІТАЛІЙОВИЧ
П.І.Б.: ВЛАСОВ СЕРГІЙ ВІТАЛІЙОВИЧ
Країна: Україна
РНОКПП: 2942811092
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 14:09:07 02.07.2025
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000E2F16501ECB25E06
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна професору ЗВО кафедри
прикладної хімії хімічного факультету,
доктору фізико-математичних наук,
професору Владиславу ЧЕРАНОВСЬКОМУ
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

ВІДГУК

офіційного опонента – завідувача кафедри органічної хімії, біохімії, лакофарбових матеріалів та покриттів Національного технічного університету "Харківський політехнічний інститут", доктора хімічних наук, професора, **Циганкова Олександра Валерійовича** на дисертацію Логачової Катерини Олегівни «Молекулярний дизайн та комп'ютерне моделювання нових інгібіторів коронавірусу SARS-CoV-2», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 10 Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Коронавірусна хвороба (COVID-19), спричинена вірусом SARS-CoV-2, призвела до швидкого поширення та пандемії на початку 2020 року. Значні проблеми, спричинені пандемією COVID-19, висвітлили відсутність ефективних методів лікування, активізувавши пошук нових противірусних препаратів. Масштабні міжнародні дослідження встановили ключові параметри біохімічних процесів вірусу SARS-CoV-2, створюючи можливості для виявлення ключових біохімічних ланок реплікації вірусу для вибору біологічних молекул-мішеней.

Молекулярний дизайн та різноманітні комп'ютерні методи розробки нових фармацевтичних препаратів у боротьбі з COVID-19 дозволяє прискорити, здешевити й підвищити точність пошуку ефективних ліків, що є особливо важливим під час глобальних епідемій. Такі методи вже стали невіддільною частиною сучасної фармацевтичної науки.

Комп'ютерне моделювання дозволяє швидко аналізувати тисячі потенційних молекул, не витрачаючи роки на лабораторні експерименти, та ідентифікувати найбільш перспективні сполуки ще до синтезу в лабораторії. Традиційний пошук ліків потребує великих фінансових ресурсів тоді, як *in silico* методи значно скорочують витрати на перший етап дослідження, зменшуючи кількість експериментів "наосліп".

Зважаючи на остаточну невирішеність проблеми розробки пероральних лікарських засобів для лікування та профілактики коронавірусу очевидно, що пошук нових хімічних структур, які би потенційно мали подібну активність є актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота була частиною наступних науково-дослідних проєктів, що виконувались на хімічного факультеті:

1) «Молекулярний дизайн, синтез та скринінг нових потенційних противірусних фармацевтичних інгредієнтів для терапії інфекційного захворювання COVID-19». Науково-дослідний проєкт Національного фонду досліджень України № 2021.01/0062. НДР 0123U102849.

2) «Наночастинки благородних металів функціоналізовані стимул-чутливими лігандами та флуоресцентними барвниками для потреб адресної доставки та моніторингу». Проєкт фундаментального наукового дослідження Міністерства освіти і науки України № НДР 0122U001388.

Характеристика основних положень роботи.

Дисертаційне дослідження Логачової К. О. присвячене важливій науково-практичній задачі молекулярному дизайну нових інгібіторів протеаз коронавірусу SARS-CoV-2. Дисертація має класичну структуру та складається з анотації двома мовами, вступу, п'яти розділів, висновків та списку використаних

джерел (299 посилань) та Додатку А. Дисертація містить 7 таблиць, 55 рисунків та викладена на 165 сторінках.

Вступ за змістом та об'ємом розкриває основну проблематику комп'ютерної розробки противірусних препаратів. У вступі дисертантка обґрунтовує актуальність теми, вказує сучасні виклики і світові тенденції дизайну нових інгібіторів, формулює мету і конкретні завдання дослідження.

В першому розділі дисертантка детально та послідовно робить критичний аналіз сучасного стану наукової літератури щодо проблем розробки ковалентних та нековалентних інгібіторів ключових протеаз-мішеней для лікування захворювання на COVID-19. Такий критичний аналіз дозволив авторці виявити протеази M^{pro} та PL^{pro}, як ключові мішені-рецептори для *in silico* методів дизайну нових протикоронавірусних препаратів. Такий аналіз дозволив обґрунтувати вибір об'єктів і комп'ютерних методів дисертаційного дослідження.

У другому розділі детально представлені комп'ютерні методи дослідження та програмне забезпечення з використанням якого виконано дисертаційне дослідження.

Третій розділ містить результати молекулярного дизайну аналогів існуючого інгібітору нірмітрелвіру, який входить до складу комерційного препарату Paxlovid від компанії Пфайзер та який має клінічне використання. Цей інгібітор показав високу ефективність проти головної протеази M^{pro} із доведеним механізмом дії. В ході дослідження авторкою було виконано генерацію та подальшу фільтрацію бібліотеки аналогів нірмітрелвіру - потенційних кандидатів з кращою афіністтю до M^{pro}. За результатами фільтрації отриманої бібліотеки та відбору згенерованих сполук-лідерів, нових аналогів нірмітрелвіру показано, що основні фармакофорні фрагменти локалізовані в азабіцикло[3.1.0]-гексановому та 2-окспіролідіновому фрагментах.

У четвертому розділі дослідження спрямовані на молекулярному дизайні інгібіторів M^{pro} з використанням методів еволюційної оптимізації структури

енсітрелвіру. У розділі детально описано процедуру та алгоритми створення еволюційного дерева бібліотеки, що має більш загальне значення для розробки нових ліко-подібних молекул. Фільтрація згенерованої бібліотеки методом молекулярного докінгу дозволила авторці ідентифікувати десять нових аналогів енсїтрелвіру, які демонструють більшу спорідненість до протеази M^{pro} у порівнянні з оригінальним інгібітором. В дисертації вперше показано, що молекулярні фрагменти 1-метил-1H-1,2,4-триазолу та 6-хлоро-2-метил-2H-індазолу підвищують загальну противірусну ефективність потенційних інгібіторів на основі скаффолду енсїтрелвіру.

У *п'ятому розділі* розглянуті основні результати молекулярно-динамічного моделювання протеаз M^{pro} та PL^{pro} у водному розчині та за фізіологічних умов. Основна частина розділу зосереджена на розробці та валідації емпіричних силових полів, а також представлені дослідження стабільності комплексів ліганд-рецептор. Дисертантка виконала порівняльний аналіз декількох популярних силових полів (OPLS-AA, CHARMM27, CHARMM36 і AMBER03) та оцінила їхню здатність відтворювати нативну структуру та фолдинг макромолекул протеаз M^{pro} та PL^{pro} у водному середовищі за фізіологічних умов. В результаті довготривалого МД моделювання були встановлені оптимальні умови для молекулярно-динамічного моделювання нативної конформації протеаз M^{pro} та PL^{pro} у водному розчині. Авторкою вперше показано, що нативний фолдинг протеази M^{pro} добре відтворюється комбінацією силового поля OPLS-AA та моделлю TIP4P для водного розчину, що в результаті було рекомендовано для МД моделювання комплексів з високополярними та зарядженими лігандами. Важливим результатом розділу є встановлення структурно-динамічної стабільності комплексів PL^{pro}-ліганд з нековалентним інгібітором XR8-89, що краще відтворювалась силовим полем OPLS-AA/TIP3P. Ці результати показали, що ліганд-індуковані конформаційні зміни у тривимірній конфігурації

каталітичної тріади відіграють важливу роль в алостеричному механізмі інгібування активності протеази PL^{pro}.

Загальні висновки роботи представлені чітко та зрозуміло, вони зроблені у відповідності до отриманих результатів та надійно обґрунтовані.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Наукові положення дисертації Логачової К. О. є добре обґрунтованими і не викликають жодних сумнівів. Серед новизни роботи слід відмітити уточнення специфіки та механізму взаємодії протеаз M^{pro} та PL^{pro} SARS-COV-2 з субстратом, що дозволило запропонувати вісім нових аналогів нірматрелвіру з кращими параметрами зв'язування з протеазою ніж оригінальний інгібітор. Дисертантка показала, що основні структурні модифікації, які посилюють загальний інгібуючий ефект, локалізовані в азабіцикло[3.1.0]-гексановому та 2-окспіролідіновому фрагментах. Було запропоновано десять нових аналогів, які мають кращу спорідненість до протеази M^{pro} порівняно з енсїтрелвіром та вперше показано, що основні структурні модифікації, які підвищують загальний протівірусний ефект енсїтрелвіру, локалізовані у фрагментах 1-метил-1Н-1,2,4-тріазолу та 6-хлоро-2-метил-2Н-індазолу.

Найважливіші наукові результати, що містяться в дисертації.

Дисертаційне дослідження Логачової К.О. є комплексною науковою працею, присвяченою вирішенню актуальної задачі молекулярного дизайну нових інгібіторів протеаз M^{pro} та PL^{pro} вірусу SARS-CoV-2.

Головні наукові результати, представлені у роботі:

- визначено ключові структурні фактори та створено 3D фармакофорні моделі для рецептор-спрямованої генерації нового хімічного простору на основі структур відомих молекул-інгібіторів M^{pro} нірматрелвіру та енсїтралвіру.

- удосконалено підхід до побудови еволюційної бібліотеки перспективних молекул-хітів з використанням різної кількості критеріїв придатності та оцінки фармакокінетичних параметрів ADMET.

- розроблено повноатомні молекулярно-динамічна моделі зв'язування комплексів «молекула-хіт – протеаза» для протеаз M^{pro} та PL^{pro} у водному середовищі на основі силового поля OPLS-AA. Розраховано стабільності комплексу молекула-хіт – протеаза M^{pro} вірусу SARS-CoV-2 у водному середовищі.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Аналіз дисертаційної роботи та публікацій авторки свідчить про відповідність встановленим науковим стандартам та вимогам академічної доброчесності. Структура дисертації має традиційний формат щодо оформлення наукових досліджень. Вона складається з анотації, змісту, вступу, п'яти основних розділів, висновків до кожного розділу, загальних висновків, списку використаних джерел та додатку А. Оформлення дисертації відповідає вимогам Наказу МОН України «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» від 12.01.2017 № 40 (у редакції від 12.07.2019 р.).

Практична цінність роботи.

Основним практичним результатом роботи є молекулярний дизайн та напрямки подальшої структурної оптимізації відомих інгібіторів головної протеази M^{pro} вірусу SARS-CoV-2 - нірмітралвіру та енсїтрелвіру. Теоретично розраховані структурно-енергетичні характеристики ліганд-рецептор та визначені ефективні молекулярні скаффолди з високою антикоронавірусною активністю дозволяють представити лінійку продуктів, які перспективними та можуть бути синтезовані. Представлені практичні рекомендації для оптимальних

умов проведення молекулярно-динамічного моделювання комплексів інгібітор-протеаза M^{pro} та PL^{pro} у водному розчині за фізіологічних умов.

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації.

Дисертаційна робота Логачової К. О. є цілісним науковим дослідженням, але деякі положення роботи викликають професійну дискусію і потребують уточнення:

1. Дисертантка запропонувала ряд нових аналогів німатрелвіру та енсїтрелвіру, проте в роботі недостатньо уваги приділено синтетичній доступності цих молекул-лідерів. Доцільно було б в рамках ADMET розрахунків оцінити складність синтезу (synthetic accessibility) цільових сполук у порівнянні з оригінальними інгібіторами.
2. У розділі 1 сполуки пронумеровані не послідовно. В тексті зустрічаються як англійські тривіальні назви речовин, так і їхній український переклад, що є не досить зручним.

Вищевказані зауваження не носять принципового характеру і не ставлять під сумнів наукову новизну та практичну цінність отриманих результатів.

Загальний висновок.

Дисертаційна робота Логачової Катерини Олегівни «Молекулярний дизайн та комп'ютерне моделювання нових інгібіторів коронавірусу SARS-CoV-2» є самостійним та завершеним науковим дослідженням.

Структура та зміст дистанційної роботи Логачової Катерини Олегівни «Молекулярний дизайн та комп'ютерне моделювання нових інгібіторів коронавірусу SARS-CoV-2» повною мірою розкриває тему наукового дослідження та відповідає спеціальності 102 Хімія. Дисертація відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій», постанові Кабінету Міністрів України № 44 від

12.01.2022 р. «Порядок присудження доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», внесеними згідно з Постановою КМУ № 502 від 19.05.2023), а її авторка - Логачова Катерина Олегівна заслуговує присудження їй наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 102 Хімія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри органічної хімії,
біохімії, лакофарбових матеріалів та покриттів
Національного технічного університету
"Харківський політехнічний інститут",
доктор хімічних наук,
професор

Олександр ЦИГАНКОВ

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 09:14:14 03.07.2025

Назва файлу з підписом: ВІДГУК_Логачова_Циганков.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 203.9 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: ВІДГУК_Логачова_Циганков.pdf
Розмір файлу без підпису: 209.5 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ЦИГАНКОВ ОЛЕКСАНДР ВАЛЕРІЙОВИЧ
П.І.Б.: ЦИГАНКОВ ОЛЕКСАНДР ВАЛЕРІЙОВИЧ
Країна: Україна
РНОКПП: 2922212310
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 09:14:15 03.07.2025
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000003F90CF01DECF5E06
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна, доктору фізико-
математичних наук, професору
Владиславу ЧЕРАНОВСЬКОМУ
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

Рецензія

Офіційного рецензента, проректора з науково-педагогічної роботи, доцента кафедри хімічного матеріалознавства хімічного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, кандидата хімічних наук, доцента, ПАНТЕЛЕЙМОНОВА Антона Віталійовича, на дисертаційну роботу ЛОГАЧОВОЇ Катерини Олегівни «Молекулярний дизайн та комп'ютерне моделювання нових інгібіторів коронавірусу SARS-CoV-2» подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія

1. Обґрунтування вибору теми дослідження.

Тяжкий гострий респіраторний синдром, спричинений коронавірусом 2 (SARS-CoV-2), який виник наприкінці 2019 року, призвів до глобальної епідемії та був оголошений Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) пандемією у 2020 році. Пандемія коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19) залишила незворотній вплив на світ, спричинивши значні порушення у світовій економіці, які продовжують відчуватися і сьогодні. Швидке впровадження вакцин ефективно знизило ризик тяжкого перебігу хвороби. COVID-19, спричинений вірусом SARS-CoV-2 швидко мутує та продовжує еволюціонувати в різні нові штами. Ця постійна еволюція створює значні виклики для систем охорони здоров'я та інфраструктури громадського здоров'я.

Дисертаційна робота Логачової К.О. присвячена комплексному використанню молекулярного дизайну, 3D-фармакофорного скринінгу та рецептор-орієнтованого молекулярного докінгу з метою комп'ютерного дизайну нових інгібіторів протеаз M^{pro} та PL^{pro} коронавірусу SARS-CoV-2.

2. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення.

Дисертація складається зі вступу, 5 розділів, висновків та Додатку А. Робота містить 7 таблиць та 55 рисунків. Список використаних джерел містить 299 посилання, більшість з яких за останні п'ять років. Обсяг загального тексту дисертації складає 165 сторінки, а основний текст роботи викладено на 128 сторінках.

У **вступі** обґрунтовано актуальність дисертаційної роботи, сформульовано мету і завдання дослідження, відображено наукову новизну та практичну цінність одержаних результатів, вказано особистий внесок здобувача.

У **першому** розділі систематизовано літературні дані щодо обраної наукової тематики. Огляд наукової літератури містить інформацію про структуру вірусу SARS-CoV-2, шляхи його реплікації та ключові протеолітичні реакції. Проаналізовано існуючі методи противірусної терапії, відомі ковалентні та нековалентні інгібітори прямої дії. Розглянуті сучасні комп'ютерні методи пошуку нових противірусних інгредієнтів.

У **другому** розділі наведено методики проведення комп'ютерних розрахунків, вказані силові поля та параметри молекулярно-динамічного моделювання. Представлено опис програмних пакетів.

Третій розділ присвячено комп'ютерному дизайну, скринінгу та структурній оптимізації існуючого противірусного препарату – німатрелвіру від компанії Пфайзер. Описано процедуру генерації еволюційної бібліотеки аналогів німатрелвіру та сформульовані загальні принципи структурної модифікації скаффолду для підвищення противірусної дії.

У **четвертому** розділі наведено результати комп'ютерного дизайну нових більш активних інгібіторів головної протеази M^{pro} вірусу SARS-CoV-2 на основі існуючого препарату енсїтрелвіру. В розділі детально описана процедура побудови та подальшого скринінгу еволюційної бібліотеки

аналогів енсітрелвіру, обґрунтовано відбір молекул-лідерів на основі кращої спорідненості до активного центру головної протеази M^{pro}.

П'ятий розділ містить результати молекулярно-динамічного моделювання, вибору силових полів та їхньої валідації для головної M^{pro} та папаїноподібної протеази PL^{pro} вірусу SARS-CoV-2. Обґрунтовано вибір силового поля та описані оптимальні умови для моделювання комплексів ліганд-інгібітор у водному розчині.

Висновки дисертаційної роботи повністю відображають наукову новизну та практичне значення експериментальних досліджень.

Список використаних джерел містить результати ретельного пошуку та аналізу наукових досліджень за тематикою роботи. Дисертація є завершеною науковою працею, її оформлення відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (постанова Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44), та наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота є складовою частиною науково-дослідних робіт які проводилась на хімічному факультеті та в НДІ хімії у рамках наступних проєктів:

- «Молекулярний дизайн, синтез та скринінг нових потенційних противірусних фармацевтичних інгредієнтів для терапії інфекційного захворювання COVID-19». Національний фонд досліджень України проєкт № 2021.01/0062. НДР 0123U102849 (01.02.2022-31.11.2024).
- «Наночастинки благородних металів функціоналізовані стимул-чутливими лігандами та флуоресцентними барвниками для потреб адресної доставки та моніторингу». Проєкт фундаментального наукового дослідження

Міністерства освіти і науки України № НДР 0122U001388 (01.02.2022-31.12.2023).

4. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Обґрунтованість і достовірність одержаних результатів і висновків обумовлені: послідовними і логічними дослідженнями з використанням методів сучасної комп'ютерної хімії та хемоінформатики; оприлюдненням результатів наукових досліджень на чисельних наукових конференціях: Ukrainian Conference with International Participation “Chemistry, Physics and Technology of Surface” (Київ, 2022), IX International Scientific and Practical Conference “Chemistry, Bio- and Nanotechnology, Ecology and Economics in the Food and Cosmetic Industry” (Харків, 2022), International Internet Conference “Modern Chemistry of Medicines” (Харків, 2023), International Scientific Internet Conference “Molecular Engineering and Computational Modelling for Nano- and Biotechnology: From Nanoelectronics to Biopolymers” (Черкаси, 2023), XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії (Харків, 2023), Scientific and Practical Internet Conference with International Participation “Topical Issues of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy” (Харків, 2023), XVI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання - 2024" (ХКЧ'24)” (Харків, 2024), XXVI Ukrainian Conference on Organic and Bioorganic Chemistry (Ужгород, 2024).

Все вищевикладене дозволяє зробити висновок, що результати у повній мірі є науково обґрунтованими, достовірними та відповідають меті й завданням дисертаційної роботи.

5. Основні наукові результати, одержані автором, та їх новизна.

Наукова новизна роботи сформульована у п'ятих пунктах, серед них найбільш вагомими є наступні:

- визначено ключові структурні фактори взаємодії ліганд-рецептор та створено 3D фармакофорні моделі для рецептор-спрямованої генерації нового

хімічного простору на основі структур відомих сполук нірматрелвіру та енсїтрелвіру - інгібіторів протеази M^{pro}.

-удосконалено процедуру побудови еволюційної бібліотеки перспективних молекул-лідерів з варіюванням кількості поколінь та використанням різної кількості критеріїв придатності та оцінки фармакокінетичних параметрів ADMET.

За матеріалами дисертації опубліковано 4 статті в міжнародних періодичних фахових виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази даних Scopus (Q1-Q3), одна стаття у періодичному фаховому виданні України категорії «Б» та вісім тез доповідей на наукових всеукраїнських конференціях.

6. Практичне значення отриманих результатів.

На основі детального аналізу 3D-фармакофornoї моделі та структурно-енергетичних характеристик зв'язування з активним центром головної протеази M^{pro} вірусу SARS-CoV-2 запропоновано напрямки подальшої структурної оптимізації відомих інгібіторів нірматрелвіру та енсїтрелвіру. Отримані структурно-енергетичні характеристики ліганд-рецептор та визначені ефективні молекулярні скафолди з високою антикоронавірусною активністю дозволяють представити лінійку продуктів, перспективних для подальшої фармацевтичної розробки. На основі тестування біомолекулярних силових полів (OPLS-AA, CHARMM, AMBER) представлені практичні рекомендації для оптимальних умов проведення молекулярно-динамічного моделювання комплексів інгібітор-протеаза M^{pro} та PL^{pro} у водному розчині за фізіологічних умов.

7. Дотримання академічної доброчесності.

За результатами детального розгляду тексту дисертації, посилань на літературні данні та наукових праць здобувачки встановлено, що дисертаційна робота виконана самостійно, текст дисертації не містить плагіату, а дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності.

8. Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертації.

При рецензуванні дисертаційної роботи виникли деякі зауваження та запитання, які пропонується обговорити в рамках наукової дискусії:

1) В якості одного із основних етапів комп'ютерного дизайну нових противірусних препаратів дисертанткою запропоновано використання еволюційних бібліотек існуючих препаратів. У Розділі 4.2.1, в Таблиці 4.1 представлені критерії побудови такої бібліотеки для енсїтрелвіру. З тексту розділу не до кінця зрозуміло наскільки варіювання параметрів, таких як кількість поколінь в бібліотеці та кількість сполук в одному поколінні впливають на кінцевий результат, а саме на кількість отриманих лігандів-лідерів. Чи виконувались такого роду оцінки і які могли би бути рекомендації стосовно оптимального розміру еволюційної бібліотеки?

2) В ключових словах дисертації заявлене словосполучення «лінійна регресія». Загалом по тексту дисертації слово «регресія» та його похідні зустрічається шість разів, всі вони сконцентровані в розділі 1. Хотілося би побачити саме результати застосування регресійного аналізу для розв'язаних у дисертації завдань.

9. Загальні висновки щодо дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота ЛОГАЧОВОЇ Катерини Олегівни «Молекулярний дизайн та комп'ютерне моделювання нових інгібіторів коронавірусу SARS-CoV-2» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія є актуальним, сучасним та завершеним науковим дослідженням, яке виконане на високому науковому рівні, матеріал роботи викладено послідовно, логічно і доступно.

В дисертаційній роботі з використанням молекулярного дизайну, 3D-фармакофорного скринінгу та рецептор-орієнтованого молекулярного докінгу було вирішено науково-практичну задачу – комп'ютерний дизайн нових інгібіторів протеаз M^{pro} та PL^{pro} коронавірусу SARS-CoV-2 з використанням віртуальних еволюційних бібліотек, проведено структурну оптимізацію молекул-хітів та виконано *in silico* оцінку їх активності. Актуальність

дослідження, сучасність теоретичних методів вирішення поставлених задач, новизна і практична значимість отриманих результатів не викликають жодних сумнівів.

Дисертація 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», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 (редакція від 01.01.2024 р.). Дисертація оформлена згідно з вимогами Наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. №40 (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019 р.).

Вважаю, що ЛОГАЧОВА Катерина Олегівна заслуговує на присудження їй наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія.

Офіційний рецензент,
кандидат хімічних наук,
доцент, проректор з науково-педагогічної роботи,
доцент кафедри хімічного матеріалознавства
хімічного факультету
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна

Антон ПАНТЕЛЕЙМОНОВ

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 11:18:05 02.07.2025

Назва файлу з підписом: Рецензія_Логачова_Пантелеймонов (1).pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 430.2 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Рецензія_Логачова_Пантелеймонов (1).pdf
Розмір файлу без підпису: 442.4 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Пантелеймонов Антон Віталійович

П.І.Б.: Пантелеймонов Антон Віталійович

Країна: Україна

РНОКПП: 3042403334

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 11:18:39 02.07.2025

Сертифікат виданий: КНЕДП ДПС

Серійний номер: 3FAA9288358EC003040000009E3A25008BA5D000

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна професору ЗВО кафедри
прикладної хімії хімічного факультету,
доктору фізико-математичних наук, професору
Владиславу ЧЕРАНОВСЬКОМУ
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

Рецензія

Офіційного рецензента, завідувача кафедри органічної хімії
Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна,
доктора хімічних наук, професора ДОРОШЕНКА Андрія Олеговича
на дисертаційну роботу ЛОГАЧОВОЇ Катерини Олегівни
«Молекулярний дизайн та комп'ютерне моделювання нових інгібіторів
коронавірусу SARS-CoV-2» подану на здобуття наукового ступеня
доктора філософії з галузі знань 10 – Природничі науки
за спеціальністю 102 – Хімія

1. Обґрунтування вибору теми дослідження.

Коронавірусна хвороба (COVID-19), яка викликана вірусом SARS-CoV-2, призвела до стрімкого поширення захворювання та пандемії ще на початку 2020 року. Серйозні виклики, що спричинила пандемія COVID-19, виявили відсутність ефективних ліків та активізували пошук нових антивірусних препаратів. Широкомасштабні міжнародні дослідження дозволили встановити ключові параметри послідовності біохімічних процесів життєдіяльності вірусу SARS-CoV-2, що відкрило можливість виділення ключові ланок для вибору біологічних молекул-мішеней.

Критичний аналіз сучасної наукової літератури щодо захворювання на COVID-19 та поточні тенденції поширення нових штамів SARS-CoV-2 внаслідок високого ступеня антигенної еволюції цього вірусу виявили необхідність розробки інноваційних лікарських засобів від COVID-19. В розробці нових лікарських препаратів ключовим є вибір протеаз M^{pro} та PL^{pro} SARS-CoV-2 як консервативних мішеней для фармакологічного впливу на коронавірус та аргументовано, що комп'ютерний дизайн та конструювання нових нековалентних інгібіторів є перспективним напрямком розробки противірусних препаратів. Рецензована дисертаційна робота вносить суттєвий вклад в розв'язок актуального наукового завдання комп'ютерного дизайну нових лікарських антикоронавірусних препаратів на основі молекулярного скринінгу, віртуального докінгу та молекулярно-динамічного моделювання процесів зв'язування низькомолекулярних лігандів з активними центрами коронавірусних протеаз.

2. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення.

Дисертаційна робота складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних першоджерел з 299 найменувань та Додатку А. Загальний обсяг дисертації складає 165 сторінок, основний текст роботи викладено на 128 сторінках. Робота містить 7 таблиць і 55 рисунків.

У **вступі** обґрунтовано актуальність дисертаційної роботи, сформульовано мету і завдання дослідження, відображено наукову новизну та практичну цінність одержаних результатів, вказано особистий внесок здобувача.

У **першому** розділі систематизовано літературні дані щодо обраної наукової тематики. Здійснений критичний аналіз сучасної наукової літератури стосовно природи та терапії захворювання на COVID-19, актуальних тенденції виникнення і поширення нових штамів SARS-CoV-2 внаслідок значним ступенем антигенної еволюції вірусу, який показав необхідність розробки інноваційних лікарських засобів від COVID-19. Обґрунтовано вибір протеаз M^{pro} та PL^{pro} SARS-COV-2, як консервативних мішеней для фармакологічного впливу на коронавірус та доведено, що молекулярний дизайн їх нековалентних інгібіторів є перспективним напрямком створення нових ефективних антикоронавірусних препаратів.

У **другому** розділі наведено опис розрахункових методик, параметрів МД-моделювання та програмних пакетів.

Третій розділ присвячено результатам рецептор-орієнтованого пошуку та комп'ютерного дизайну нових інгібіторів протеази M^{pro} з метою винайдення нових аналогів відомого антикоронавірусного препарату нірматрелвіру, які мають кращі структурно-енергетичні характеристики зв'язування з активним центром рецептора M^{pro} SARS-CoV-2. Основними результатами цієї частини роботи є створення нової віртуальної бібліотеки, що містить 1866 аналогів нірматрелвіру. Структурна оптимізація отриманої бібліотеки та її скринінг на основі 3D-фармакофornoї моделі вихідного нірматрелвіру з наступним структурно-енергетичним ранжуванням з використанням молекулярного докінгу та двох різних PCA структур протеази M^{pro} (PDB: 7VH8, 7MHK) дозволило ідентифікувати вісім аналогів нірматрелвіру з вищою афінністю зв'язування, у порівнянні з вихідним нірматрелвіром. Вперше показано, що основні структурні модифікації, які посилюють загальний ефект інгібування нових аналогів, локалізовані в азабіцикло[3.1.0]-гексановому та 2-оксопіролідиновому фрагментах.

У **четвертому** розділі наведені результати рецепторно-орієнтованого пошуку нових аналогів препарату енсїтрелвіру, який є нековалентним непептидним інгібітором головної протеази M^{pro} вірусу SARS-CoV-2 з високою противірусною активністю щодо різних штамів коронавірусу *in vitro*, сприятливими профілями метаболізму і фармакокінетики та можливістю перорального застосування. На першому етапі було сформовано віртуальну еволюційну бібліотеку з 6334 нових аналогів. 3D фармакофornoї скринінг з використанням моделі, оснований на рентгеноструктурних даних комплексу енсїтрелвір-M^{pro} (PDB: 8HEF) дозволив обрати 41 сполуку-лідера. Проведений віртуальний докінг ідентифікував десять аналогів енсїтрелвіру, які мають кращу спорідненість до протеази M^{pro} порівняно з оригінальним препаратом. Результати структурної еволюційної оптимізації показали, що основні напрямки структурної модифікації, які підвищують загальний противірусний ефект, локалізовані у фрагментах 1-метил-1H-1,2,4-тріазолу та 6-хлоро-2- метил-2H-індазолу.

П'ятий розділ присвячено розробці, аналізу та тестуванню емпіричних силових полів для молекулярно-динамічного моделювання головної (M^{pro}) та папаїноподібної протеаз (PL^{pro}) коронавірусу SARS-CoV-2 та їхніх комплексів з лігандами у водному розчині за фізіологічних умов. Показано, що серед шести силових полів, OPLS-AA,

CHARMM27, CHARMM36, AMBER03, AMBER14SB та GROMOS G54A7, а також чотирьох емпіричних параметрів моделей водного розчину (SPC, TIP3P, TIP4P, TIP5P), кращу узгодженість з експериментальними даними демонструють моделі CHARMM27/TIP3P та OPLS-AA/TIP4P. В другій частині розділу проведено аналіз параметрів та умов МД моделювання протеази PL^{pro}. Більшість протестованих силових полів ефективно відтворюють нативну структуру PL^{pro} на коротких часових проміжках тривалістю сотні наносекунд. Проте, при тривалішому МД моделюванні модель на основі OPLS-AA/TIP3P демонструє кращу відтворюваність конформації каталітичного домену. Ця модель також виявилась оптимальною при МД моделюванні структурно-динамічної стабільності комплексів ліганд-PL^{pro} з нековалентним інгібітором XR8-89. Показано, що ліганд-індуковані конформаційні зміни у тривимірній конфігурації каталітичної тріади відіграють важливу роль в алостеричному механізмі інгібування активності протеази PL^{pro}.

Висновки дисертаційної роботи повністю відображають наукову новизну та практичне значення проведених теоретичних досліджень.

Список використаних джерел містить результати ретельного пошуку та аналізу актуальних світових наукових досліджень за тематикою роботи. Головним чином, він містить посилання на публікації останніх 5 років, впродовж яких людство стикнулося з проблемою коронавірусу SARS-CoV-2.

3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота є складовою частиною держбюджетних наукових проєктів, які виконувались у Харківському національному університеті імені В.Н. Каразіна: «Молекулярний дизайн, синтез та скринінг нових потенційних противірусних фармацевтичних інгредієнтів для терапії інфекційного захворювання COVID-19», науково-дослідний проєкт Національного фонду досліджень України № 2021.01/0062. НДР 0123U102849 (01.02.2022-31.11.2025) та «Наночастинки благородних металів функціоналізовані стимул-чутливими лігандами та флуоресцентними барвниками для потреб адресної доставки та моніторингу», проєкт фундаментального наукового дослідження Міністерства освіти і науки України № НДР 0122U001388 (01.02.2022-31.12.2023).

4. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Обґрунтованість і достовірність одержаних результатів і висновків обумовлені: проведеним критичним аналізом наукової літератури та інформаційних ресурсів за тематикою дисертаційного дослідження банків даних SciFinder, Scopus, DrugBank, PubMed, Target & Drug Data for Coronavirus; застосуванням алгоритмів еволюційної генерації нових бібліотек та великого хімічного простору органічних лігандів програмного пакету DataWarrior 6.0; створенням 3D-фармакофорних моделей, фармакофорним скринінгом та молекулярним докінгом великих бібліотек лікоподібних сполук з використанням програмних пакетів LigandScout 4.5, Biovia DiscoveryStudio v16.1, та AutoDock Vina 1.1.2; розробкою та параметризацією повно-атомних молекулярно-динамічних моделей, молекулярно-динамічним моделюванням комплексів ліганд-протеаза у водному середовищі із застосуванням програмного пакету

GROMACS 2019.4; візуалізацією результатів скринінгу та аналізом 3D-моделей комплексів ліганд-рецептор з використанням програмних пакетів VMD 1.9.3 та PyMOL 2.5.2. Отримані результати в повній мірі є науково обґрунтованими, достовірними та відповідають меті й завданням дисертаційної роботи.

5. Основні наукові результати, одержані автором, та їх новизна.

Наукова новизна роботи полягає у наступному:

- визначено ключові структурні фактори та створено 3D фармакофорні моделі для рецептор-спрямованої генерації нового хімічного простору на основі структур відомих молекул-інгібіторів M^{pro} нірматрелвіру та енсїтралвіру.

- удосконалено підхід до побудови еволюційної бібліотеки перспективних молекул-хітів з використанням різної кількості критеріїв придатності та оцінки параметрів фармакокінетичних параметрів ADMET.

- уточнено специфіку та механізми взаємодії протеаз M^{pro} та PL^{pro} SARS-CoV-2 з низькомолекулярними лігандами. Запропоновано вісім нових аналогів нірматрелвіру з кращими параметрами зв'язування з протеазою у порівнянні з оригінальним інгібітором. Вперше показано, що основні структурні модифікації, які посилюють загальний ефект інгібування, локалізовані в азабіцикло[3.1.0]-гексановому та 2-окспіролідіновому фрагментах. Запропоновано десять нових аналогів, які мають кращу спорідненість до протеази M^{pro} порівняно з препаратом енсїтрелвір. Вперше показано, що основні структурні модифікації, які підвищують загальний противірусний ефект енсїтрелвіру, локалізовані у фрагментах 1-метил-1H-1,2,4-тріазолу та 6-хлоро-2-метил-2H-індазолу.

- розроблені повноатомні молекулярно-динамічні моделі зв'язування «молекула-хіт – протеаза» для ферментів M^{pro} та PL^{pro} у водному середовищі на основі силового поля OPLS-AA. Методом МД-моделювання оцінена стабільність комплексів молекула-хіт – протеаза M^{pro} вірусу SARS-CoV-2 у водному середовищі.

- встановлено важливу роль ліганд-індукованої конформаційної динаміки в *апо*- та *голо*-формах протеази PL^{pro} при алостеричному механізмі інгібування, що сприятиме розробці нових низькомолекулярних нековалентних інгібіторів як перспективних антикоронавірусних препаратів.

За матеріалами дисертації опубліковано 4 статті в міжнародних періодичних фахових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science, (одна - Q1, дві – Q2 і одна – Q3), одна стаття в Українському фаховому періодичному науковому виданні (категорія Б), та 8 тез доповідей на фахових наукових конференціях.

6. Практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення результатів дисертаційної роботи Логачової К.О. полягає у визначенні напрямків подальшої структурної модифікації існуючих лікарських препаратів нірматрелвіру та енсїтрелвіру, інгібіторів головної протеази M^{pro} вірусу SARS-CoV-2, на основі аналізу моделі їх зв'язування з активним центром цього ферменту. Теоретично розраховані структурно-енергетичні характеристики взаємодії ліганд-рецептор M^{pro} та PL^{pro} та визначені сполуки-лідери з потенційно високою антикоронавірусною активністю складуть підґрунтя для синтезу нових лікоподібних сполук, перспективних для подальшої фармацевтичної розробки. Сформульовані

практичні рекомендації для проведення молекулярно-динамічного моделювання комплексів інгібітор-протеаза M^{pro} та PL^{pro} у водному розчині за фізіологічних умов.

7. Дотримання вимог академічної доброчесності.

За результатами аналізу змісту дисертаційної роботи та публікацій автора порушення вимог академічної доброчесності виявлено не було. Елементи фальсифікації чи фабрикації тексту в роботі відсутні.

8. Загальні висновки щодо дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота ЛОГАЧОВОЇ Катерини Олегівни «Молекулярний дизайн та комп'ютерне моделювання нових інгібіторів коронавірусу SARS-CoV-2» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія є актуальним, сучасним та завершеним науковим дослідженням, яке виконане на високому науковому рівні, матеріал роботи викладено послідовно, логічно і доступно.

В дисертаційній роботі було вирішено науково-практичну задачу молекулярного дизайну, рецепторо-орієнтованого пошуку, комп'ютерного моделювання хімічної будови, молекулярного докінгу та 3D-фармакофорного скринінгу нових інгібіторів протеаз M^{pro} та PL^{pro} коронавірусу SARS-CoV-2, створення віртуальних бібліотек нових лікоподібних сполук антикоронавірусної дії, структурної оптимізації молекул-лідерів та *in silico* оцінки їх інгібіторної активності щодо ключових ферментів коронавірусу. Актуальність дослідження, сучасні експериментальні та теоретичні підходи до вирішення поставлених задач, новизна і практична значимість отриманих результатів не викликають жодних сумнівів.

Дисертація відповідає вимогам «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 р. № 44 (редакція від 01.01.2024 р.). Дисертація оформлена згідно з вимогами Наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. №40 (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019 р.)

Здобувачка ЛОГАЧОВА Катерина Олегівна заслуговує на присудження їй наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія.

Офіційний рецензент,
завідувач кафедри органічної хімії
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна,
доктор хімічних наук, професор

Андрій ДОРОШЕНКО

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 10:06:20 06.07.2025

Назва файлу з підписом: Рецензія Дорошенко.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 172.1 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Рецензія Дорошенко.pdf
Розмір файлу без підпису: 174.4 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ДОРОШЕНКО АНДРІЙ ОЛЕГОВИЧ
П.І.Б.: ДОРОШЕНКО АНДРІЙ ОЛЕГОВИЧ
Країна: Україна
РНОКПП: 2190800718
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 10:06:19 06.07.2025
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000002F0127013CBE5E06
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00