

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Інституту мікробіології і вірусології
ім. Д.К. Заболотного НАН України
доктору біологічних наук,
старшому науковому співробітнику,
завідуючій лабораторії вірусів рослин
Інституту мікробіології і вірусології
ім. Д. К. Заболотного НАН України
КИРИЧЕНКО Ангеліні Миколаївні

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу на здобуття ступеня доктора філософії (PhD)

ПІБ здобувача: **ЗАРЕМБА Андрій Анатолійович**

Тема дисертації: **Структуро орієнтована розробка і пошук таргетних антивірусних сполук проти вірусу Епштейна-Барр та SARS-COV-2.**

Галузь знань: **09 – Біологія**

Спеціальність (шифр і назва): **091 Біологія та біохімія**

Установа, де виконано роботу:

Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України

Науковий керівник: к. б. н., старший дослідник **ЗАГОРОДНЯ Світлана Дмитрівна**

1. Актуальність теми та її зв'язок із сучасними науковими програмами, планами, темами

Застосування методів інформатики та біоінформативних підходів до пошуку та розробки антивірусних сполук є не тільки модним, а й дуже актуальним напрямком на стику наук: фармацевтичної хімії, вірусології та епідеміології. Вказаний підхід зумовлений також нагальною потребою наявності широкого спектру антивірусних препаратів в сучасних умовах, коли скупченість населення, висока міграційна активність, порушена система надання медичної допомоги, хронічний стресовий стан, неповноцінне харчування та життя в умовах бойових дій створюють ідеальні передумови для стрімкого розповсюдження патогенних вірусів, враження широких мас населення, та як наслідок – розвиток епідемічних процесів з подальшою їх глобалізацією.

Дисертаційна робота Заремби А.А. виконана в межах наукових проектів відділу репродукції вірусів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України: «Особливості репродукції ДНК-вмісних вірусів людини за впливу потенційних противірусних речовин» (реєстраційний номер 0220U000575, 2020-2024 рр.), «Прогнозування біоактивності та створення сучасних підходів до синтезу гетероциклічних сполук для потреб фарміндустрії» (реєстраційний номер 0123U10137, 2023-2024 рр.) та «Дослідження топологічних особливостей функціональної поверхні факторів життєвого циклу SARS-CoV-2 на предмет їх потенціалу до взаємодії з низькомолекулярними хімічними сполуками» (реєстраційний номер 0125U002921, 2025-2026 рр.).

2. Мета, завдання, об'єкт і предмет дослідження

В дисертації Андрія Анатолійовича чітко сформульована мета роботи: розробити *de novo* і провести пошук хімічних сполук, які потенційно здатні націлено протидіяти реалізації життєвого циклу ВЕБ та SARS-CoV-2, а також дослідити біологічні особливості відповідних факторів життєвого циклу цих патогенів, необхідних для успішного застосування структуро орієнтованого дизайну ліків. Відповідно, об'єктом роботи стали фактори життєвого циклу ВЕБ та SARS-CoV-2 придатні для їх використання в ролі цілей для структуро орієнтованого дизайну ліків – BHRF1 (ВЕБ) та вірусний генوم (ВЕБ) та RBD S-глікопротеїну (SARS-CoV-2).

Предмет досліджень дисертаційної роботи – *de novo* розроблені і ідентифіковані хімічні сполуки, які потенційно здатні втручатись у функціонування RBD S-глікопротеїну SARS-CoV-2, BHRF1 та геному ВЕБ, а також важливі біологічні особливості цих вірусних факторів.

Виходячи з цього, Заремба А.А. виконав шість завдань, які включали розробку *de novo* малої молекули, потенційно здатної до націленого інгібування антиапоптозного фактора ВЕБ – білка BHRF1 та молекулярної конструкції, здатної високоселективно взаємодіяти з геном транскрипційного фактора ВЕБ EBNA1. Проведення аналізу мутаційного потенціалу SARS-CoV-2 шляхом пошуку залежностей між ступенем вакцинованості і поширеністю різних варіантів патогену серед населення Німеччини, Індії та України та ідентифікація спільної для різних варіантів SARS-CoV-2 кишені, розташованої в межах інтерфейсу взаємодії рецепторзв'язуючого домену його S-глікопротеїну і придатної для пошуку та розробки антикоронавірусних ліків. Завданням на базі отриманих результатів була *de novo* розробка малої молекули, здатної до стабільної взаємодії з відкритою кишенею та потенційно придатної до застосування в ролі селективного інгібітора RBD S-глікопротеїну різних варіантів SARS-CoV-2. І – дослідити затверджену FDA базу лікарських сполук на предмет наявності потенційно активних інгібіторів RBD S-глікопротеїну SARS-CoV-2.

Задля успішного виконання завдань в роботі було застосовано ітераційний підхід та такі класичні методи структуро орієнтованого дизайну ліків, як віртуальний скринінг на основі напівгнучкого молекулярного докінгу та симуляція молекулярної динаміки ліганд-рецепторних комплексів. При цьому, окрім класичних параметрів стабільності комплексу, як от середньоквадратичне відхилення та залежність кількості міжмолекулярних взаємодій від часу симуляції, для обрахунку вільної енергії зв'язування методами ММ/PBSA та ММ/GBSA було використано траєкторію симуляції молекулярної динаміки ліганд-рецепторного комплексу.

3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій

Сформульовані наукові положення та отримані висновки ґрунтуються на масиві вирішених розрахункових задач, використаних симуляційних підходів та класичних біоінформатичних підходів віртуального скринінгу, оцінки та ступінчастого відсіву.

4. Наукова новизна одержаних результатів.

Автором вперше розроблено та охарактеризовано ряд молекулярних структур, потенційно здатних інгібувати репродукцію вірусу Епштейна-Барр та SARS-CoV-2. Зокрема, розроблено молекулярну конструкцію (HASDI і його покращений варіант HASDI-G2), яка в симуляційних експериментах довела свою здатність високоселективно розпізнавати фрагмент нуклеїнової кислоти певної послідовності.

Автором також *de novo* розроблено EBAI (Epstein-Barr antiapoptotic inhibitor) – потенційний інгібітор білка BHRF1, антиапоптозного фактора ВЕБ, який, окрім ключової ролі в літичному циклі патогену, асоціюється з виживанням трансформованих клітин.

De novo, розроблено молекулярну структуру, потенційно здатну до стабільної взаємодії з RBD варіантів Ухань, Омікрон, Дельта та Кластер 5, що, окрім прикладного значення, принципово підтверджує можливість розробки універсального інгібітора прикріплення SARS-CoV-2 до чутливої клітини.

5. Теоретичне значення та практична цінність результатів дослідження

Отримані результати дослідження дозволяють глибоко розуміти молекулярну машинерію реалізації вірусної програми та використовувати ці знання для розробки високоактивних таргетних сполук. Знайдені в результаті виконання роботи біологічно активні конструкції мають перспективу практичного впровадження після спектра відповідних досліджень *in vitro* та *in vivo*.

6. Робота повністю відповідає вимогам чинного Порядку присудження ступеня PhD щодо повноти апробації та наявності публікацій: автором опубліковано 3 статті в Q1, 2 – в Q2, 1 – в Q4 і 1 – в B-категорії. Викладена в роботі наукова інформація апробована на 5 конференціях у 2020–2025 роках.

7. Дисертація відповідає принципам академічної доброчесності.

8. Структура, логіка викладу та оформлення дисертації

Дисертаційна робота написана логічно, структурована відповідно до вимог ВАК щодо робіт на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) і має всі необхідні розділи: анотацію на 2-х мовах, зміст, список умовних скорочень, відповідні розділи: в 1 – детально описано життєвий цикл ВЕБ та SARS, молекулярні особливості вказаного процесу. А також проведено аналіз для кожного вірусу: стан у розробці та пошуку таргетних антивірусних препаратів. У розділі 2 описано структуру орієнтований дизайн ліків, а в розділі 3 – методологічні прийоми, використані в роботі, зокрема молекулярний докінг і віртуальний скринінг, симуляцію молекулярної динаміки, розрахунок вільної енергії зв'язування, ітераційний дизайн малих лігандів, розрахунок фармакокінетичної прийнятності. Розділ 4 присвячено викладу результатів розробки інгібіторів репродукції ВЕБ шляхом застосування структуро орієнтованого дизайну ліків, а розділ 5 – результатам аналізу мутаційного потенціалу SARS-COV-2 і розробки/пошуку інгібіторів його проникнення шляхом застосування структуро орієнтованого дизайну ліків. В роботі є окремий розділ обговорення результатів (6), висновки та перелік використаних 299 англомовних джерел.

У роботі Заремби А. А. представлено результати тестування розроблених і ідентифікованих методами структуроорієнтованого дизайну молекулярних конструкцій, націлених на ключові біологічні макромолекули вірусів Епштейна-Барр і SARS-CoV-2. Саме тому можна стверджувати, що назва дисертації повністю відповідає її суті. Усі положення роботи, які детально розглянуті в її розділах та критично опрацьовані в обговоренні, є науково обґрунтованими і повністю відповідають як завданням, так і висновкам дисертації.

Слід зазначити високий рівень виконання поставленого перед Зарембою А.А. наукового завдання, що базується на глибокому опрацюванні матеріалу, масштабній самостійній роботі, ґрунтовному аналізі отриманих даних та обґрунтованості зроблених висновків та зауважень щодо них. Здобувач в повній мірі оволодів методологією наукової діяльності.

9. Зауваження та дискусійні положення

Назва роботи присвячена пошуку та розробці таргетних антивірусних сполук, які апіорі ще не є ліками. Звичайно, всі очікують, що нові активні сполуки стануть ліками, але цей процес є тривалим і не завжди результативним. Тому в тексті, мабуть, було б варто утриматися від вживання слова ліки в констатуючій частині.

Швидкість пристосувальних змін SARS-CoV-2 досить детально вивчена і представлена в літературі. В роботі Зарембою А. А. проведено аналіз отриманих із відкритих джерел даних щодо зв'язку поширення різних варіантів SARS-CoV-2, ступеня мобільності населення, рівня вакцинованості, захворюваності і смертності. Але слід зауважити певні технічні недоліки, зокрема, на рисунках, наведених в тексті цього розділу, відсутні позначення на осі ординат, а різні за змістом рисунки 5.4 та 5.6 мають однакову назву.

Цінним, з моєї точки зору, є розуміння дисертантом можливих змін факторів позитивного відбору, яким в майбутньому може виступати і потенційний інгібітор. Але проведений аналіз зміни варіантного складу SARS-CoV-2 під впливом масової вакцинації, хоч і може розглядатися як крупномасштабний польовий експеримент, не дає відповіді на питання щодо внутрішньої стратегії змін вірусу за умови дії *pan-viral inhibitors*.

Важливим компонентом дисертаційної роботи міг би бути аналіз/передбачення резистентності тест-вірусів до запропонованих молекул-лігандів. Тобто провести *in silico* аналіз/прогнозування можливих мутацій EBV-білків, що впливають на зв'язувальну афінність інгібіторів, та мутацій, що можуть викликати резистентність SARS-CoV-2 до запропонованих молекул лігандів.

Висловлені зауваження та побажання не є такими, що зменшують значущість та якість дисертації і не впливають на загальну позитивну оцінку проведеної та винесеної на захист роботи.

ЗАГАЛЬНИЙ ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Заремби Андрія Анатолійовича «Структуро орієнтована розробка і пошук таргетних антивірусних сполук проти вірусу Епштейна-Барр та SARS-COV-2» є завершеним самостійним науковим дослідженням, виконаним на належному методологічному рівні. Автором проведено глибокий аналіз матеріалу, отримано результати моделювання взаємодії лігандів із таргетними структурами *in silico*, які характеризуються науковою новизною, мають теоретичне значення з точки зору стратегії пошуку антивірусних молекул та суттєве практичне значення, оскільки пропонують для подальшого вивчення певні активні за отриманими в роботі висновками антивірусні сполуки. За структурою, логікою та змістом робота відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Отже, дисертаційна робота Заремби Андрія Анатолійовича відповідає спеціальності 091 Біологія та біохімія та вимогам «Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах)», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 р. № 261 і пп. 6, 7, 8 «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., а її автор – Заремба Андрій Анатолійович – заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія та біохімія.

Рецензент: ЖОЛОБАК Надія Михайлівна

Науковий ступінь, вчене звання: кандидат наук, старший дослідник

Посада, установа (основне місце роботи): старший науковий співробітник відділу проблем інтерферону і імуномодуляторів, Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України

ORCID: 0000-0003-2792-9787

Дата: «30» квітня 2026 р.

Документ підписано у сервісі Вчасно (продовження)
2026 Заремба А_рецензія Жолобак.pdf

Документ відправлено (05417087): 16:26 30.04.2026
Документ отримано (05417087): 16:26 30.04.2026

Відправник документу

Електронний підпис

16:26 30.04.2026

Ідентифікаційний код: 2378305524

ЖОЛОБАК НАДІЯ МИХАЙЛІВНА

Власник ключа: ЖОЛОБАК НАДІЯ МИХАЙЛІВНА

Час перевірки КЕП/ЕЦП: 16:25 30.04.2026

Статус перевірки сертифікату: Сертифікат діє

Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000007296F4018C6F7207

Тип підпису: кваліфікований

Тип сертифікату: кваліфікований