

ВІДГУК

**офіційного опонента на дисертаційну роботу Метелиці Л.О.
«*In silico* та *in vitro* оцінка антимікробної активності похідних азолів проти
резистентних штамів грибкових і бактеріальних культур»,
представлену на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за
спеціальністю 02.00.10-біоорганічна хімія / 091-біологія**

Дисертаційну роботу Метелиці Л.О. присвячено актуальній проблемі конструювання нових антимікробних засобів в умовах постійно зростаючої резистентності мікробних патогенів до існуючих лікарських препаратів, що є і буде ще довгий час лишатися однією з найбільш важливих у сучасній медицині. Принципова унікальність антимікробних засобів та й взагалі підходу до терапевтичних заходів полягає в тому, що для лікування хвороб організму хазяїна мішень не є частиною людини, а представляє інший організм - мікроорганізм. Поява та розповсюдження резистентних до лікарських препаратів мікробних патогенів продовжують обмежувати наші можливості для лікування інфекцій. Особливо небезпечною тенденцією є швидке розповсюдження мікробів із множинною або навіть тотальною стійкістю, які викликають інфекції, що не піддаються існуючим антимікробним засобам. Треба відзначити, що об'єм клінічних розробок нових антимікробних препаратів вкрай малий. Так, у 2019 році ВООЗ оприлюднила дані щодо 32 антибіотиків, які знаходяться на стадії до клінічних випробувань і лише шість із них було віднесено до категорії інноваційних. Гостра проблема у нових ефективних антимікробних засобах із альтернативними механізмами молекулярної дії відзначена і у останніх докладах ВООЗ - до списку «пріоритетних мікроорганізмів», які становлять найбільшу загрозу для здоров'я людини і потребують першочергових заходів для створення нових антимікробних засобів внесено *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*. Особливу увагу було звернуто і на гриби роду *Candida*. Спеціальна Європейська комісія навіть ухвалила спеціальний план дій щодо посилення заходів у боротьбі з формуванням мікробної резистентності в умовах швидкого глобального

розповсюдження мультирезистентних штамів мікроорганізмів, стійких до відомих антимікробних засобів. Всі ці заходи спрямовані на посилення досліджень, розробку та інновації, що мають забезпечити нові рішення та інструменти для запобігання та лікування інфекційних хвороб та боротьбі з поширенням антимікробної резистентності.

Тому тема дисертаційної роботи Метелиці Л.О. представляється актуальною як напрямком досліджень, так і за методологією їх виконання.

Дисертаційна робота Метелиці Л.О. побудована традиційно, викладена логічно і послідовно, акуратно оформлена і ретельно вичитана. Дисертація викладена на 360 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, де висвітлена актуальність проблеми та сформульовані мета і задачі дослідження, огляду наукової літератури з її аналізом, матеріалів і методів досліджень, чотирьох розділів власних експериментальних досліджень та їх узагальнень, висновків, списку цитованих посилань, що налічує 639 джерел, ілюстрована 36 таблицями та 96 рисунками.

У роботі вдало поєднані як *in silico* методи дослідження, так і *in vitro* - методи теоретичної та експериментальної біології, які наразі набувають важливого значення у медичній хімії для розробки та конструювання нових біологічно активних речовин.

Наукові положення, викладені у чотирьох розділах роботи, є обґрунтованими та переконливими.

У розділі 3 автором представлено результати *in silico* та *in vitro* досліджень похідних 1,3-оксазол-4-карбонітрилів та 1,3-оксазол-4-ілфосфонатів із прогнозованою антикандидозною активністю як потенційних антимікотиків проти резистентного клінічного ізоляту гриба *C. albicans*. У дослідженні було проаналізовано дві вибірки даних широкого діапазону молекулярних структур функціоналізованих похідних оксазолу як інгібіторів росту гриба *C. albicans* (1878 молекул, вибірка I) та інгібіторів C14- α -деметилази гриба *C. albicans* (259 молекул, вибірка II) зі значеннями активності у МІК від 1,4 нМ до 2,7 мкМ для вибірки I та від 1,4 нМ до 5,4 мкМ для вибірки II, які надалі були систематизовані у базі даних

біологічно активних сполук ChEMBL. За допомогою пакету DRAGON V.5.5 було розраховано 3224 дескриптори для кожної сполуки. На основі відібраних найбільш важливих 877 дескрипторів (вибірка I) та 586 дескрипторів (вибірка II) - побудовано по п'ять QSAR моделей із використанням асоціативної штучної нейронної мережі ASNN на основі оригінального програмного забезпечення.

У розділі 4 дисертант представляє результати досліджень довголанцюгових онієвих солей на основі імідазолію (ImC) як антикандидозних агентів проти флуконазол-резистентних штамів клінічних ізолятів гриба *C. albicans*. Разом з цим перспективними для подальших досліджень є і результати, що експериментально демонструють наявність у солей імідазолію активності подвійного типу - антикандидозної та протиракової. Важливим доробком є і виконані авторкою методом докінгу дослідження щодо *N*-міристоїлтрансферази як потенційної біомішені солей імідазолію, взаємодія з якою, вірогідно, і забезпечує встановлений тип їх активності.

У розділі 5 представлено оксазоловмісні солі трифенілфосфонію як ще один хімічний ряд потенційних антимікотиків проти флуконазол-резистентних штамів клінічних ізолятів гриба роду *Candida*. Методами Експериментально продемонстровано вплив замісників у положенні 5 оксазольного циклу на протигрибкову активність фосфонієвих солей. *In silico* та *in vitro* методами обґрунтовано вплив ряду структурних особливостей солей трифенілфосфонію, наявність яких забезпечує їх високий потенціал протигрибкової активності. Ідентифіковані 5-алкілсульфаніл-, 5-(*N*-метил-*n*-толіл)аміно- і 5-алкентіооксазол-5-ілфосфонієві похідні запропоновані авторкою для подальших досліджень як перспективні антимікотичні агенти проти флуконазол-резистентних грибкових штамів.

У розділі 6 дисертант представляє результати досліджень антибактеріальної активності тіазоловмісних похідних ізоніазиду, солей імідазолію та 1,3-оксазолілтрифенілфосфонієвих проти антибіотико-резистентних штамів *M. tuberculosis* та *S. aureus*. Авторкою виконано QSAR-дослідження сполук та наведено результати широких експериментальних досліджень сполук проти

бактеріальних штамів із множинною лікарською стійкістю. Ідентифіковані у процесі роботи ряд похідних тіазолу, монофункціоналізованих фрагментом ізоніазиду в положенні 2 або 5 або бісфункціоналізованих в положеннях 2 і 4 або 2 і 5 гетероциклічного скафолду як потенційні інгібітори мультирезистентного HRv штаму *M. tuberculosis* та ряд похідних оксазол-4-ілтрифенілфосфонієвих і ряд 1-алкіл-3-додецилімідазолієвих, 1,3-динонілімідазолієвих, 1,3-діоктилімідазолієвих, 1,3-дигексилімідазолієвих похідних як перспективні антибактеріальні агенти проти антибіотико-резистентного штаму *S. aureus* представляються авторкою як важливий доробок у подальших дослідженнях нових ефективних антибактеріальних засобів. Всі отримані дані узагальнюються авторкою у висновках, що логічно відповідають результатам виконаних досліджень. Всі авторські формулювання щодо наукової новизни одержаних результатів є об'єктивними і не викликають сумнівів. Новизна роботи сформована на основі знань сучасних підходів та принципів фундаментальних розробок в області пошуку нових антимікробних агентів і можуть знайти своє застосування у галузях медичної та біоорганічної хімії.

Принципових зауважень щодо дисертаційної роботи Л.О. Метелиці немає. Дисертація якісно оформлена та проілюстрована.

Однак, щодо актуальності. Вона викладена переконливо щодо розробок світових учених у цій області, і це дуже добре, але, хотілося б побачити, що саме вас не влаштовує у цих підходах і як ви збираєтесь вирішити проблему, яка вас не влаштовує? У цьому полягає ваша АКТУАЛЬНІСТЬ. Тобто, існують певні «...експериментальні розробки, спрямовані на створення нових біоактивних сполук, як потенційних антимікробних агентів, ефективних щодо резистентних мікробних патогенів...», але в цих розробках недосконало те і те і ми беремось ліквідувати цю недосконалість. Саме так нам хотілося б побачити актуальність. Крім цього зауваження, нам би хотілося почути відповіді на такі зауваження.

1. Чи володіє авторка інформацією щодо використання флуконазолу як препарату першої лінії при лікуванні і ендогенної і екзогенної типів кандидозної інфекції ?

2. Наскільки переконливими вважаються методи QSAR для прогнозування біологічної активності і чи може їх застосування вирішити проблему нових антимікробних засобів проти грибкових та бактеріальних штамів із лікарською резистентністю? Які функціональні переваги має сервер OCHEM, використання якого представлено у роботі?

3. Наскільки важливими є розрахункові дослідження, спрямовані на пошук та ідентифікацію біомішеней для нових антимікробних засобів, адже такі дослідження повинні ґрунтуватися на експериментах із «живими» ферментами?

4. Яким чином можуть бути використані сформовані Вами бази даних та побудовані QSAR-моделі, розміщені і оприлюднені на сервері OCHEM?

Однак ці зауваження не є суттєвими. Вони не носять принципового характеру і не впливають на загальну високу оцінку дисертаційної роботи Метелиці Л.О.

За результатами роботи опубліковано 23 статті у наукових фахових журналах, в тому числі 18 - у зарубіжних виданнях із кuartилями Q1-Q4), і 5 - у вітчизняних. 14 основних тез доповідей міжнародних та вітчизняних конференцій. Публікації повністю відображають зміст представленої дисертаційної роботи. Наукові положення дисертації та автореферату ідентичні.

ЗАКЛЮЧЕННЯ. На підставі аналізу матеріалів рукопису та автореферату дисертації Метелиці Л.О. вважаю, що за своєю актуальністю та теоретичним значенням робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою КМУ № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами), внесеними згідно з Постановою КМУ № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р., № 567 від 27.07.2016 р., № 943 від 20.11.2019 р. та № 607 від 15.07.2020 р. щодо кандидатських дисертацій, а дисертант – Метелиця Лариса Олексіївна - заслуговує присудження наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

В.о. декана факультету біотехнології і біотехніки

Київського політехнічного інституту ім. Ігоря Сікорського,

доктор біол. наук, професор



Олексій ДУГАН

Свідчить, методич. декан факультету біотехнології і біотехніки М.О. Шевченко М.О.