

Голові разової спеціалізованої вченої ради  
Інституту мікробіології і вірусології  
ім. Д.К. Заболотного НАН України  
доктору біологічних наук, с.н.с.,  
члену-кореспонденту НАН України  
заступнику директора з наукової роботи  
Інституту мікробіології і вірусології  
ім. Д.К. Заболотного НАН України  
ЛАЗАРЕНКО Людмилі Миколаївні

## РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу на здобуття ступеня доктора філософії (PhD)

ПІБ здобувача: **ЗАРЕМБА Поліна Юріївна**

Тема дисертації: «**Структурно-функціональний аналіз нових антивірусних агентів, націлених на вірус грипу типу А**»

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**

Актуальність теми зумовлена тим, що вірус грипу є провідною причиною гострих респіраторних інфекцій, а пандемія COVID-19 підкреслила важливість наявності ефективних антивірусних лікарських засобів проти респіраторних вірусів та актуалізувала питання готовності систем охорони здоров'я до нових пандемічних загроз. Окрім того, застосування ряду існуючих препаратів супроводжується формуванням вірусної резистентності. Все це разом визначає необхідність пошуку нових ефективних антивірусних агентів.

### **2. Мета, об'єкт і предмет дослідження, завдання роботи.**

Метою роботи Поліни Юріївни було визначення та аналіз структурно-функціонального зв'язку в рамках реалізації віруліцидної та антивірусної дії на різних етапах вірус-клітинної взаємодії новосинтезованими органічними сполуками та наноструктурами. Відповідно, авторка чітко описала об'єкт дослідження: фактори та етапи життєвого циклу вірусу грипу типу А як мішені дії взятих у дослідження речовин. Предмет дослідження роботи – зв'язок між хімічною структурою, токсичністю та антивірусною активністю ряду синтетичних органічних сполук та вуглецевих і срібловмісних наноструктурованих матеріалів.

В рамках виконання роботи були визначені такі завдання: оцінити цитотоксичність та антивірусну активність бібліотеки синтетичних органічних сполук та трьох груп наноструктур відносно вірусу грипу типу А H1N1 в культурі клітин MDCK. На підставі отриманих результатів спрогнозувати можливі мішені їх дії та перевірити висунуті припущення за допомогою симуляції молекулярної динаміки ліганд-рецепторних комплексів. Визначити фармакотоксикологічний профіль синтетичних органічних сполук та оцінити перспективність їх подальшого дослідження як сполук з антивірусною активністю. Серед найбільш активних наноструктур провести визначення гострої токсичності *in vivo* та порівняти антивірусну активність суміші полігідратованих фулеренів до лабораторного штаму та клінічних варіантів вірусу грипу. Узагальнюючи, провести порівняльний аналіз механізмів дії різнокласових інгібіторів вірусу грипу типу А.



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

Достовірність і обґрунтованість результатів підтверджені використанням сучасних методів дослідження. Робота виконана на високому науковому рівні, загалом за її результатами опубліковано 16 наукових праць (тез та статей).

### **4. Наукова новизна одержаних результатів.**

Вперше показано здатність  $\beta$ -N-бензотіазоліл глікозидів впливати на реплікацію вірусу грипу типу А в клітинах MDCK. Встановлено закономірності структура-активність галогеновмісних [1,2,6]тіадіазино-[2,3a]бензimidазолів та продемонстровано, що їх активність залежить від складу галогенометильної групи. Вперше встановлено високу ефективність флуоровмісних тіонуклеозидів у пригніченні репродукції вірусу грипу типу А H1N1 та розширено уявлення про антивірусну активність похідних тетрагідротіофену. Серед досліджуваних сполук з антигрипозним потенціалом визначено похідне тетрагідропірану та тріазолу з механізмом антивірусної дії, відмінним від решти активних молекул.

Вперше встановлено, що суміш полігідратованих фулеренів реалізує комплексний антивірусний ефект на різні етапи життєвого циклу вірусу грипу типу А H1N1, зумовлений їх взаємодією з ліпідною мембраною вірусу та клітини, а також з РНК-залежною РНК полімеразою. Доведено їх ефективність не тільки до лабораторного, а й до клінічного штаму H1N1 pdm09 та вірусу грипу типу В лінії Вікторія. Розширено уявлення про залежність активності наночастинок срібла від їх розміру. Вперше показано, що отримані методом «зеленого синтезу» наночастки срібла у складі композитів на основі хітозану та N-карбоксиметилцелюлози також здатні у водному середовищі проявляти віруліцидну дію.

### **5. Теоретичне значення та практична цінність результатів дослідження**

Робота має суттєве теоретичне значення, оскільки на базі отриманих результатів проведено ряд узагальнень, що дозволяють передбачати антивірусні властивості певних класів органічних сполук на підставі аналізу складу молекули та її конформації. Зокрема, в роботі розширено уявлення про антивірусну активність похідних тетрагідротіофену. Встановлено критичну роль атомів флуору для прояву антивірусного ефекту сполук.

Розширено уявлення про механізми антивірусної активності похідних фулеренів, а саме фулеренолів. Розкрито їхню здатність до інактивації віріонів шляхом прямої взаємодії з ліпідною оболонкою, показано роль гідроксильних груп у стабілізації ліганд-рецепторних взаємодій. Доповнено існуючі дані про безпечність фулеренолів на рівні організму.

Доповнено існуючу модель залежності активності наночастинок срібла від їх способу синтезу, розміру та поглиблено уявлення про можливі механізми їхньої антивірусної активності.

Практичним результатом роботи є відбір п'яти найбільш активних антивірусних органічних сполук: дві – на основі 5H-[1,2,6]тіадіазино[2,3-a]бензimidазол-4 карбоксилат-1,1-діоксидного скефолду, біс(5-дифлуоро-метил-2-(тетрагідропіран-2 26 іл)-2H-1,2,3-тріазол-4-іл)-сульфон, та дві – серед похідних тетрагідротіофену, одна з яких – тіонуклеозид – є найбільш перспективним кандидатом для подальших доклінічних випробувань.

Серед наноструктур відібрано кандидати, які можуть мати перспективу впровадження для застосування як дезінфікуючі та профілактичні антигрипозні засоби. Запропоновано можливі способи їх використання, залежно від механізму дії.

**6. Робота повністю відповідає вимогам чинного Порядку присудження ступеня PhD** щодо повноти апробації та наявності публікацій: авторкою опубліковано 2 статті в Q1, 1 – в Q2, 1 – в Q4. Викладена в роботі наукова інформація апробована на 9 конференціях у 2019–2025 роках.

### **7. Дисертація відповідає принципам академічної доброчесності.**

Отримані результати досліджень повно представлені у широкому спектрі опублікованих наукових робіт, які пройшли наукове рецензування та не містять ознак плагіату чи фальсифікації даних.

## 8. Структура, логіка викладу та оформлення дисертації

Дисертація має класичну структуру, викладена на 233 сторінках, містить 50 рисунків, 13 таблиць, 6 додатків і 247 літературних джерел. Огляд літератури свідчить про ґрунтовне володіння авторкою сучасними даними щодо біології вірусу грипу та розробки антивірусних препаратів. Розділ «Матеріали та методи» включає сучасні підходи (*in vitro*, *in vivo*, *in silico*), що забезпечують належний рівень обґрунтованості результатів.

Розділ результати досліджень включає матеріали вивчення антивірусних властивостей ряду синтезованих органічних сполук: флуоровмісних  $\beta$ -N-бензотіазоліл глікозидів, галогеновмісних [1,2,6]тіадіазино-[2,3a]бензimidазолів, флуоровмісних похідних тіофену та аналогів нуклеозидів на їх основі, флуоровмісної сполуки на основі тетрагідропіран-2-тріазолу. Для полігідратованих фулеренів представлено результати детального вивчення їх антигрипозної активності проти клінічних штамів та токсичності *in vivo*. Результати вивчення антивірусної активності наноструктурованих матеріалів на основі срібла розкривають роль розміру наночасток срібла та поліелектролітного комплексу карбоксиметилцелюлоза-хітозан як композитного компонента.

Розділ «Обговорення результатів роботи» є фундаментальним: в ньому викладене узагальнення всього отриманого масиву результатів, яке дозволяє побачити цілісну картину проведеного наукового пошуку. Висновки підсумовують увесь викладений матеріал. Додатки доповнюють та конкретизують викладене в роботі.

## 9. Зауваження та дискусійні положення

Разом з тим, до дисертаційної роботи є окремі зауваження.

Авторкою в меті роботи вказано, що буде проведено «аналіз нових противірусних агентів серед органічних сполук та наноструктур». Така фраза певним чином приховує реальний науковий зміст роботи, створює враження, що органічні сполуки і наноструктури – це різні, незалежні категорії. Але поняття «наноструктури» характеризує розмір, морфологію або організацію матеріалу, а не окремий хімічний клас речовин. Тобто відбулося змішування категоризації за хімічною природою речовини («органічні сполуки») і структурним/розмірним рівнем організації («наноструктури»). Це приблизно як сказати: «аналіз металів та порошків». На мою думку, хорошим варіантом могла б бути фраза «аналіз антивірусної активності низькомолекулярних органічних сполук, фулеренів і наноструктурованих матеріалів на основі срібла»

Для оцінки цитотоксичності авторкою використано загальнозживаний МТТ-тест, який дозволяє діагностувати метаболічну активність клітин, опосередковану активністю їх дегідрогеназ. Вказаний підхід є дещо обмежуючим, оскільки не дозволяє оцінити вплив взятих у дослідження речовин на цілісність клітинних мембран, лізосомальну, проліферативну активність, що більш глибоко розкривають результат взаємодії, реакції клітини на контакт з досліджуваною речовиною. Окрім того, МТТ-тест не завжди коректно застосовувати для аналізу наноматеріалів, які можуть впливати як на доступність власне реагента, так і давати псевдопозитивні/негативні результати.

Висунуте в роботі твердження щодо активації вродженого імунітету наночастками срібла не підтверджене експериментально.

В рамках обговорення цікаво дізнатися, які саме властивості атому флуору у складі синтезованої лінійки органічних сполук, на Вашу думку, зумовлюють прояв їх антивірусної активності на визначеному в роботі чутливому етапі – етапі реплікації вірусу грипу.

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 Поліни Юріївни «**Структурно-функціональний аналіз нових антивірусних агентів, націлених на вірус грипу типу А**» є завершеним самостійним науковим дослідженням, виконаним на належному методологічному рівні. Авторкою проведено дослідження широкого спектру низькомолекулярних органічних сполук, фулеренів і наноструктурованих матеріалів на основі срібла, отримано результати, що дозволили відібрати серед досліджених речовин п'ять найбільш активних антивірусних органічних сполук та визначити найбільш перспективного кандидата для подальших доклінічних випробувань. Серед наноструктур відібрано кандидати, які можуть мати перспективу впровадження для застосування як дезінфікуючі та профілактичні антигрипозні засоби. Загалом, робота характеризується науковою новизною, має теоретичне значення з точки зору аналізу особливостей розробки нових сполук з антивірусними властивостями та суттєве практичне значення, оскільки результатом є запропоновані для подальшого вивчення нові перспективні сполуки, активні на моделі грипозної інфекції.

За структурою, логікою та змістом робота відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Отже, дисертаційна робота Заремби Поліни Юріївни цілком 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 авторка – Заремба Поліна Юріївна – заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія та біохімія.

У цілому дисертаційна робота Заремби Поліни Юріївни є завершеним самостійним науковим дослідженням, виконаним на високому рівні, та відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022 р., та може бути рекомендована до захисту.

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 (за наявності): 0000-0003-2792-9787

Дата: «20» травня 2026 р.

**Документ підписано у сервісі Вчасно (продовження)**  
2026 Zarembo\_rez Zhol.pdf

Документ відправлено (05417087): 16:56 20.05.2026  
Документ отримано (05417087): 16:56 20.05.2026

**Відправник документу**

**Електронний підпис**

16:56 20.05.2026

Ідентифікаційний код: 2378305524

ЖОЛОБАК НАДІЯ МИХАЙЛІВНА

Власник ключа: ЖОЛОБАК НАДІЯ МИХАЙЛІВНА

Час перевірки КЕП/ЕЦП: 16:56 20.05.2026

Статус перевірки сертифікату: Сертифікат діє

Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000007296F4018C6F7207

Тип підпису: кваліфікований

Тип сертифікату: кваліфікований