

## АНОТАЦІЯ

*Заремба П.Ю.* Структурно-функціональний аналіз нових антивірусних агентів націлених на вірус грипу типу А. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія». – Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, Київ, 2026 р.

Вірус грипу типу А (IAV), маючи високий пандемічний потенціал та мутаційну непередбачуваність, є серйозною світовою проблемою сфер охорони здоров'я та економіки. Вакцинація як найкращий спосіб профілактики наразі не сягає достатніх рівнів охоплення для створення надійного захисту осіб, що належать до груп ризику. Що ж стосується наявних на сучасному фармацевтичному ринку протигрипозних препаратів, то вони насправді обмежені лише до інгібіторів нейрамінідази та РНК-залежної РНК полімерази (RdRp). Крім того вони мають вузьке терапевтичне вікно, що зменшує їх ефективність для госпіталізованих пацієнтів з тяжкою формою інфекції або ускладненнями.

Відкриття високо активної антиретровірусної терапії за рахунок комбінації препаратів з різними мішенями дії змінило світове уявлення про противірусну терапію загалом. Для лікування вірусів грипу також було продемонстровано синергетичний ефект поєднання інгібіторів нейрамінідази та полімерази, що, крім того, значно знижує поширення резистентних штамів. Проте для повноцінного впровадження такого підходу необхідна велика кількість препаратів, націлених на різні етапи життєвого циклу, а саме на розпізнавання клітинних рецепторів, злиття мембран, синтез білків, збирання віріонів та позаклітинний вірус як окремий етап, а не тільки на реплікацію та вихід з клітини.

Відповідно, метою даної роботи був скринінг нових противірусних агентів, направлених на різні етапи репродукції штаму H1N1 вірусу грипу типу А. Для цього було використано міні бібліотеку із 17 синтетичних органічних сполук, а також проаналізовано потенціал кількох груп наноструктур. Усі агенти були оцінені зі

сторони безпечності їхнього застосування, ефективності у пригніченні репродукції вірусу грипу та потенційного механізму дії. Аналіз був проведений з використанням класичних вірусологічних методів, а також ряду розрахункових експериментів, що включали прогнозування параметрів фармакодинаміки і фармакокінетики (ADMET) та симуляцію молекулярної динаміки ліганд-рецепторних комплексів.

Усі досліджувані в роботі органічні сполуки були створені на основі популярних у медичній хімії скефолдів з добре вивченими властивостями та доступними способами синтезу, проте сама структура молекул є оригінальною. Найбільш унікальною групою сполук були флуоровмісні  $\beta$ -N-бензотіазоліл глікозиди, оскільки N-глікозильовані похідні бензотіазолу зустрічаються вкрай рідко. Завдяки структурній подібності представників даної групи (кодові назви речовин: 10S-52, 10S-53, 10S-54 та 10S-55) до пуринових нуклеозидів, їх противірусна активність була оцінена за впливом на реплікацію IAV H1N1 в культурі клітин MDCK. Лише одна сполука (10S-54) продемонструвала незначне пригнічення вірусної репродукції *in vitro*, а також проявила деякий рівень спорідненості до кеп-зв'язуючої ділянки (CBD) субодиниці PB2 RdRp. Враховуючи параметри ADMET та проявлену біологічну активність, 10S-54, як представник унікальних  $\beta$ -N-бензотіазоліл глікозидів, є вартим уваги з точки зору розробки протигрипозних агентів, з урахуванням подальших модифікацій молекули для покращення ефективності.

Наступна група досліджуваних органічних сполук була представлена галогеновмісними [1,2,6]тіадіазино-[2,3a]бензимидазолами: 2618, 1792, 1752, 1790, 1634, 1870, 1796 та 1782. Зважаючи на структурну подібність до пуринових нуклеозидів, противірусна активність даних речовин була оцінена зі сторони впливу на реплікацію IAV H1N1. Серед 8 представників, лише 4 проявили ефект на перебіг інфекції в клітинах, водночас, більшість мали флуор у складі галогенометильної групи та  $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  у положенні 4 гетероциклу. Максимальні значення антивірусної активності сягали близько 75%, і проявлений вплив також супроводжувався зниженням інфекційності вірусного потомства. При порівнянні напівмаксимальної цитотоксичної концентрації ( $\text{CC}_{50}$ ) активних сполук та референс-

препарату озельтамівіру, було відмічено, що [1,2,6]тіадіазино-[2,3а]бензimidазоли є загалом у кілька разів більш токсичними. Це також підтверджується прогнозованими параметрами ADMET. Проте за оцінкою індексів селективності (SI), сполуки 1870 та 1796 проявили достатній рівень ефективності, щоб мати потенціал для подальших досліджень. В симуляційному експерименті було продемонстровано, що ймовірною мішенню дії сполук даної групи є CBD PB2 RdRp.

Ще одну групу аналогів нуклеозидів серед досліджуваних синтетичних органічних сполук представили флуоровмісні похідні тетрагідротіофену (10S-45, 10S-46, 10S-48 та 10S-49). Серед них 10S-46 та 10S-48 є тіонуклеозидами з тетрагідропіримідин-2,4-діоном у складі. За результатами дослідження впливу на реплікацію IAV, усі сполуки, крім 10S-49, пригнічували реплікацію вірусу з максимальними значеннями 70-78% інгібування. Серед них 10S-48 виявилась найбільш селективною. Також варто зазначити, що 10S-45 та 10S-46 були надані у вигляді стереомерів, що пояснює вищу ефективність 10S-48. З точки зору цитотоксичності та прогнозованих параметрів фармакокінетики, усі активні представники даної групи мали задовільні характеристики. За результатами симуляції молекулярної динаміки 10S-48 та 10S-46 продемонстрували високу спорідненість до CBD PB2 RdRp вірусу грипу, натомість, 10S-45 покинула сайт взаємодії. Таким чином, визначені в рамках даної роботи аналоги нуклеозидів мають значний потенціал.

Останнім представником міні бібліотеки органічних сполук був біс(5-дифлуорометил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-2H-1,2,3-тріазол-4-іл)-сульфон або 10S-47. Дана сполука продемонструвала помірний цитотоксичний вплив на клітини, прийнятний ADMET-профіль та високий протигрипозний ефект з піком у 76,3% активності. Зважаючи на те, що тріазол-вмісні сполуки виступають в ролі інгібіторів вірусних полімераз, шляхом симуляційного експерименту було перевірено можливість 10S-47 до взаємодії з CBD PB2 RdRp. Результати розрахункового дослідження вказують на низьку ймовірність такої взаємодії, а отже на інший

механізм дії. Припускається, що 10S-47 може мати потенціал до взаємодії з неструктурним білком IAV – NS1.

Підсумовуючи, в результаті пошуку серед синтетичних органічних речовин, було ідентифіковано 9 активних агентів та відібрано 5 сполук-хітів: два [1,2,6]тіадіазино[2,3-а]бензимидазоли 1870 і 1796; 10S-47 та два похідних тетрагідротіофену 10S-45 та 10S-46. Серед останніх також ідентифіковано тіонуклеозид-лід 10S-48 як найбільш перспективний кандидат для подальших доклінічних випробувань. Крім того, вперше показано потенціал  $\beta$ -N-бензотіазоліл глікозидів впливати на вірусну реплікацію.

Друга частина роботи була присвячена пошуку противірусних агентів серед наноструктур, а саме полігідратованих фулеренів (фулеренолів), наночастинок (НЧ) срібла та полімерних срібловмісних композитів.

В рамках даної роботи було досліджено суміш фулеренолів  $C_n(OH)_{40}$  з масовим співвідношенням  $>86\%$  класичних  $C_{60}$  та  $C_{70}$  та  $\approx 14\%$   $C_{76-86}$  і  $C_{>86}$  на різні етапи репродукції IAV H1N1. Фулереноли продемонстрували високу ефективність у протидії вірусній адсорбції, реплікації, збиранні і виході віріонів з клітини та інактивації позаклітинного IAV, включно з новосинтезованим поколінням. Антивірусна активність суміші сягала 100% залежно від концентрації та схеми застосування. Механізм їхньої дії може бути обумовлений взаємодією з ліпідними мембранами вірусу та клітини. Останнє підтверджується морфологічними змінами клітин MDCK під час визначення цитотоксичності. На користь взаємодії фулеренолів з оболонкою IAV свідчить їхня віруліцидна активність, а також проведена симуляція молекулярної динаміки  $C_{60}(OH)_{40}$  з фрагментом ліпідного бішару IAV H1N1, під час якої спостерігалась деформація останнього. Крім того, було перевірено здатність фулеренулу  $C_{60}$  до взаємодії з RdRp IAV. Під час симуляційного експерименту він блокував ділянку, що бере участь у взаємодії петлі 5'-промотору РНК з RdRp. Це може бути ще одним механізмом впливу фулеренолів на процес репродукції вірусу.

Також в рамках даної роботи було продемонстровано активність суміші фулеренолів відносно клінічних вірусів грипу – IAV H1N1 pdm09 і IBV лінії

Вікторія, та проведене дослідження гострої токсичності на мишах BALB/C. Останнє вказує на безпечність одноразової дози, адже жодна тварина не проявила ознак інтоксикації. Враховуючи ці дані, низьку цитотоксичність та комплексну дію на різні етапи репродукції вірусу, суміш фулеренолів має дуже високий потенціал для застосування у якості протигрипозних агентів.

Наступна група наноструктур була представлена НЧ срібла різного діаметру, а саме Ag10 (більшість 8-10 нм), Ag20 (10-20 нм) та Ag50 (40-50 нм). При дослідженні біологічних властивостей, дані НЧ продемонстрували відсутність цитотоксичності та противірусний вплив на IAV H1N1 за профілактичною схемою внесення (за 24 год до початку інфекції). Інтенсивність прояву антивірусного ефекту корелювала з розміром НЧ, адже найбільш активними були Ag10 та Ag20, в той час як вплив Ag50 не перевищував 7% пригнічення. Продемонстровані залежність від розміру та профілактичний ефект корелюють з існуючими літературними даними, які вказують на можливість активації генів, індукованих інтерфероном, НЧ срібла.

Остання група досліджених наноструктур була представлена срібловмісними нанокompозитами у вигляді плівок на основі поліелектролітного комплексу хітозан-*Na*-карбоксиметилцелюлоза. Особливістю даних зразків є отримання НЧ срібла методом зеленого синтезу з використанням природних екстрактів. Залежно від типу екстракту, було отримано НЧ різного розміру від 11 до 44 нм. Дані композити та їх окремі компоненти були досліджені з точки зору їх впливу на позаклітинний вірус. Результати експерименту демонструють, що тільки срібловмісний композит, отриманий з використанням екстракту зеленого чаю, проявив віруліцидний ефект на IAV H1N1. Крім того, спостерігали повну втрату інфекційності вірусу, навіть при повторному використанні композиту. Враховуючи відсутність цитотоксичності, проявлений ефект відкриває потенціал дослідженого срібловмісного нанокompозиту для практичного застосування.

Таким чином, в результаті пошуку серед наноструктур, було вперше встановлено комплексний противірусний ефект суміші полігідратованих фулеренів на різні етапи життєвого циклу вірусу грипу. Продемонстровано здатність НЧ срібла діаметром <20 нм до активації механізмів вродженого клітинного імунітету. Та

вперше показано ефективність НЧ срібла у складі композитів на основі хітозану та Na-карбоксиметилцелюлози, синтезованих з використанням рослинних екстрактів, у зниженні інфекційності позаклітинного вірусу. Серед наноструктур відібрано кандидати з перспективою впровадження їх для застосування в якості дезинфікуючих та профілактичних засобів, а саме у якості інтраназальних спреїв, інгаляцій, покриття для медичних масок або HEPA фільтрів та гідрогелевих пов'язок на основі хітозану для дезінфекції та прискорення загоєння пошкоджень шкіри.

**Ключові слова:** віруси, грип, інфекція, антивірусна активність, віруліцидна активність, цитотоксичність, клітинні культури, токсичність, наночастинки, вуглецеві наноматеріали, фторовані сполуки, мишача модель, молекулярний докінг.

## ABSTRACT

*Zaremba P.Yu.* Structural and functional analysis of new antiviral agents targeting influenza A virus. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

The thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 091 “Biology and Biochemistry”. – D.K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the NAS of Ukraine, Kyiv, 2026.

Influenza A virus (IAV), with its high pandemic potential and mutational unpredictability, is a serious global health and economic problem. Vaccination as the best method of prevention does not currently reach sufficient coverage levels to provide reliable protection for individuals at risk. As for the anti-influenza drugs currently available on the pharmaceutical market, they are actually limited to neuraminidase and RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibitors. In addition, they have a narrow therapeutic window, which reduces their effectiveness for hospitalized patients with severe infection or complications.

The discovery of highly active antiretroviral therapy through a combination of drugs with different targets of action has changed the world's understanding of antiviral therapy in general. For the treatment of influenza viruses, a synergistic effect of a combination of neuraminidase and polymerase inhibitors has also been demonstrated, which, in addition, significantly reduces the spread of resistant strains. However, for the full implementation of such an approach, a large number of drugs are needed, targeting different stages of the life cycle, namely, recognition of cellular receptors, membrane fusion, protein synthesis, virion assembly, and extracellular virus as a separate stage, and not only replication and budding from the cell.

Accordingly, the aim of this work was the search for new antiviral agents aimed at different stages of IAV H1N1 reproduction. For this purpose, a mini-library of 17 synthetic organic compounds was used, and the potential of several groups of nanostructures was analyzed. All agents were evaluated in terms of their safety of use, effectiveness in inhibiting influenza virus reproduction and potential mechanism of action. The analysis was carried out using classical virological methods, as well as a number of computational

experiments, including prediction of pharmacodynamics and pharmacokinetics parameters (ADMET) and molecular dynamics simulation of ligand-receptor complexes.

All studied organic compounds were created on the basis of popular medicinal chemistry scaffolds with well-studied properties and accessible synthesis methods, however, the molecular structure itself was original. The most unique group of compounds were fluorine-containing  $\beta$ -N-benzothiazolyl glycosides, since N-glycosylated benzothiazole derivatives are extremely rare. Due to the structural similarity of representatives of this group (code names of substances: 10S-52, 10S-53, 10S-54 and 10S-55) to purine nucleosides, their antiviral activity was assessed by the effect on IAV H1N1 replication in MDCK cell culture. Only one compound (10S-54) demonstrated a slight inhibition of viral reproduction *in vitro*, and also showed some level of affinity for the cap-binding domain (CBD) of the PB2 RdRp. Considering the ADMET parameters and the demonstrated biological activity, 10S-54, as a representative of unique  $\beta$ -N-benzothiazolyl glycosides, is worthy of attention from the point of view of developing anti-influenza agents, taking into account further modifications of the molecule to improve efficacy.

The next group of studied organic compounds was represented by halogen-containing [1,2,6]thiadiazino-[2,3a]benzimidazoles: 2618, 1792, 1752, 1790, 1634, 1870, 1796 and 1782. Given the structural similarity to purine nucleosides, the antiviral activity of these substances was evaluated as the effect on IAV H1N1 replication. Among the 8 representatives, only 4 showed an effect on the course of infection in cells, while most had fluorine in the halomethyl group and  $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  in position 4 of the heterocycle. The maximum values of antiviral activity reached about 75%, and the effect was also accompanied by a decrease in the infectivity of viral progeny. When comparing the half-maximal cytotoxic concentration ( $\text{CC}_{50}$ ) of the active compounds and the reference drug oseltamivir, it was noted that [1,2,6]thiadiazino-[2,3a]benzimidazoles are generally several times more toxic. This is also confirmed by the predicted ADMET parameters. However, according to the assessment of selectivity indices (SI), compounds 1870 and 1796 showed a sufficient level of efficacy to have the potential for further studies. In a simulation

experiment, it was demonstrated that the probable target of action of the compounds of this group is CBD PB2 RdRp.

Another group of nucleoside analogues among the studied synthetic organic compounds was represented by fluorine-containing derivatives of tetrahydrothiophene (10S-45, 10S-46, 10S-48 and 10S-49). Among them, 10S-46 and 10S-48 are thionucleosides with tetrahydropyrimidine-2,4-dione in the composition. According to the results of the study of the effect on IAV replication, all compounds, except 10S-49, suppressed the reproduction of the virus with maximum values of 70-78% inhibition. Among them, 10S-48 turned out to be the most selective. It is also worth noting that 10S-45 and 10S-46 were provided in the form of stereomers, which explains the higher efficiency of 10S-48. In terms of cytotoxicity and predicted pharmacokinetic parameters, all active representatives of this group had satisfactory characteristics. According to the results of molecular dynamics simulations, 10S-48 and 10S-46 demonstrated high affinity for the CBD of the PB2, while 10S-45 left the interaction site. Thus, the nucleoside analogs identified in this work have significant potential.

The last representative of the mini library of organic compounds was bis(5-difluoromethyl-2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-sulfone or 10S-47. This compound demonstrated a moderate cytotoxic effect on cells, an acceptable ADMET profile and a high anti-influenza effect with a peak of 76.3% inhibition. Given that triazole-containing compounds act as inhibitors of viral polymerases, the possibility of 10S-47 interacting with the CBD of RdRp PB2 was tested by a simulation experiment. The results of the computational study indicate a low probability of such an interaction, and therefore a different mechanism of action. It is assumed that 10S-47 may have the potential to interact with the non-structural protein of IAV – NS1.

In summary, as a result of the search among synthetic organic substances, 9 active agents were identified and 5 hit compounds were selected: two [1,2,6]thiadiazino[2,3-a]benzimidazoles 1870 and 1796; 10S-47 and two tetrahydrothiophene derivatives 10S-45 and 10S-46. Among the latter, thionucleoside-lead 10S-48 was also identified as the most promising candidate for further preclinical testing. In addition, the potential of  $\beta$ -N-benzothiazolyl glycosides to affect viral replication was shown for the first time.

The second part of the research was devoted to the search for antiviral agents among nanostructures, namely polyhydrated fullerenes (fullerenols), silver nanoparticles (NPs) and polymeric silver-containing composites.

In the framework of this work, a mixture of fullerenols  $C_n(OH)_{40}$  with a mass ratio of >86% classical  $C_{60}$  and  $C_{70}$  and  $\approx 14\%$   $C_{76-86}$  and  $C_{>86}$  was studied at different stages of IAV H1N1 reproduction. Fullerenols demonstrated high efficiency in counteracting viral adsorption, replication, assembly and budding of virions from the cell as well as inactivation of extracellular IAV, including the newly synthesized progeny. The activity of the mixture reached 100% depending on the concentration and application scheme. The mechanism of their action may be due to the interaction with the lipid membranes of the virus and the cell. The latter is confirmed by the morphological changes of MDCK cells during the determination of cytotoxicity. In favor of the interaction of fullerenols with the IAV envelope, their virucidal activity is evidenced, and a molecular dynamics simulation of  $C_{60}(OH)_{40}$  with a fragment of the IAV H1N1 lipid bilayer was also performed, during which the deformation of the latter was observed. In addition, the ability of fullereneol  $C_{60}$  to interact with the IAV RdRp was tested. During the simulation experiment, it blocked the site involved in the interaction of the 5'-promoter RNA loop with RdRp. This may be another mechanism of the effect of fullerenols on the process of virus reproduction.

Also within the framework of this work, the activity of the fullereneol mixture was demonstrated against clinical influenza viruses – IAV H1N1pdm09 and IBV Victoria, and an acute toxicity study was conducted on BALB/C mice. The latter indicates the safety of a single dose, since no animal showed signs of intoxication. Given these data, low cytotoxicity and complex effect on various stages of virus reproduction, the fullereneol mixture has a very high potential for use as anti-influenza agents.

The next group of nanostructures was represented by silver NPs of different diameters, namely Ag10 (mostly 8-10 nm), Ag20 (10-20 nm) and Ag50 (40-50 nm). When studying the biological properties, these NPs demonstrated the absence of cytotoxicity and antiviral effect on IAV H1N1 according to the prophylactic administration scheme (24 h before the onset of infection). The intensity of the manifestation of the antiviral effect correlated with the size of the NPs, since the most efficient were Ag10 and Ag20, while

the activity of Ag50 did not exceed 7%. The demonstrated size dependence and prophylactic effect correlate with existing literature data indicating the possibility of activation of interferon-induced genes by silver NPs.

The last group of studied nanostructures was represented by silver-containing nanocomposites in the form of films based on the polyelectrolyte complex chitosan-Na-carboxymethylcellulose. A special feature of these samples is the production of silver NPs by the method of green synthesis using natural extracts. Depending on the type of extract, NPs of different sizes from 11 to 44 nm were obtained. These composites and their individual components were studied from the point of view of their effect on the extracellular virus. The experimental results demonstrate that only the silver-containing composite obtained using green tea extract exhibited virucidal effect on IAV H1N1. In addition, a complete loss of virus infectivity was observed, even with repeated use of the composite. Given the lack of cytotoxicity, the effect demonstrated opens up the potential of the studied silver-containing nanocomposite for practical application.

Thus, as a result of the research among nanostructures, the complex antiviral effect of a mixture of polyhydrated fullerenes on different stages of the influenza virus life cycle was established for the first time. The ability of silver NPs with a diameter of <20 nm to activate the mechanisms of innate cellular immunity was demonstrated. And for the first time, the effectiveness of silver NPs in composites based on chitosan and Na-carboxymethylcellulose synthesized using plant extracts, in reducing the infectivity of the extracellular virus was shown. Among the nanostructures, candidates were selected with the prospect of introducing them for use as disinfectants and prophylactic agents, namely as intranasal sprays, inhalations, coatings for medical masks or HEPA filters and chitosan-based hydrogel dressings for disinfection and accelerated healing of skin lesions.

**Key words:** viruses, influenza, infection, antiviral activity, virucidal activity, cytotoxicity, cell cultures, toxicity, nanoparticles, carbon nanomaterials, fluorinated compounds, mouse model, molecular docking.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Наукові статті за основною темою наукової роботи

(\* – особистий внесок здобувачки)

1. Demchenko, V., Zaremba, P., Rybalchenko, N., Zahorodnia, S., Artiukh, L., Rybalchenko, T., Demchenko, O., Sytnyk, I., Zeng, D., Kobylinskyi, S., Goncharenko, L., and Iurzhenko, M. (2025). Structural peculiarities of the silver-containing nanocomposites based on carboxymethyl cellulose-chitosan polyelectrolyte complexes and their antimicrobial and antiviral applications. *Scientific reports*, 15(1), 35087. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-18932-9>. (\*виконано дослідження протівірусної активності відносно вірусу грипу типу А, проаналізовано результати та підготовано їх до публікації)

2. Guzyr, O. I., Potikha, L. M., Shishkina, S. V., Fetyukhin, V. N., Shermolovich, Y. G., Bas, J. P., Kulyk, I. B., Zaremba, P. Y., and Zahorodnia, S. D. (2025). Synthesis, structure, and antiviral activity 4(6)- $\beta$ -d-glucopyranosylamino-2-R-1,3-benzothiazoles. *Carbohydrate research*, 558, 109700. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2025.109700>. (\*виконано дослідження цитотоксичності та протівірусної активності відносно вірусу грипу типу А, проаналізовано результати та підготовано їх до публікації)

3. Zaremba, P., Zaremba, A., Siry, S., and Zahorodnia, S. (2024). Antiviral activity of low-molecular-weight fluorinated compounds against influenza A (H1N1) virus. *Mikrobiolohichnyi Zhurnal*, 86(2), 51-64. <https://doi.org/10.15407/microbiolj86.02.051>. (\*виконано всі експериментальні дослідження та їх аналіз, проведено аналіз результатів симуляційних експериментів, підготовано рукопис до публікації)

4. Zaremba, P., Zaremba, A., Naumenko, K., Yelipashev M., and Zahorodnia, S. (2023). In vitro and in silico studies of the antiviral activity of polyhydrated fullerenes against influenza A (H1N1) virus. *Scientific Reports*, 13, 10879. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38128-3>. (\*виконано всі експериментальні дослідження та їх аналіз, проведено аналіз результатів симуляційних експериментів, підготовано рукопис до публікації)

## Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Zaremba P., Zaremba A., and Zahorodnia S. Biocompatible polyhydroxylated fullerenes demonstrate complex anti-influenza activity. 13th International Conference "Nanotechnologies and Nanomaterials" NANO-2025, 20-23 August 2025, Bukovel, Ukraine, P.251

6. Заремба П.Ю., Ниженець А.П., Заремба А.А., Загородня С.Д. Інактивуюча дія полігідратованих фулеренів на ліпідну оболонку вірусів. XVI З'їзд Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського, 2-6 червня 2025, Тернопіль, Україна, С.278

7. Zaremba P., Zaremba A., Zahorodnia S., and Shalimov O. Dependence of anti-influenza activity of [1,2,6]thiadiazino[2,3-a]benzimidazoles on the composition of the halogenomethyl group. The V Scientific Conference "Youth and Modern Problems of Microbiology and Virology, 19-20 November 2024, Kyiv, Ukraine, P.49

8. Nyzhenets A., Zaremba P., and Zahorodnia S. Virucidal activity of fullerenols against influenza A virus, Modern Problems of Biology, Biotechnology and Biomedicine, 3-4 July 2024, Odesa, Ukraine, P.32

9. Zaremba P., Baranova G., and Zahorodnia S. Toxicity of polyhydrated fullerenes with anti-influenza activity in both in vitro and in vivo systems, Modern aspects of microbiology, virology and biotechnology in wartime and post-war period, 15-16 November 2023, Kyiv, Ukraine, P.276-277

10. Zaremba P., Demchenko V., and Zahorodnia S. Virucidal activity of polymer silver-containing nanocomposites obtained by the green synthesis, X International Conference „Bioresources and Viruses“, 11-13 September 2023, Kyiv, Ukraine, P.91

11. Zaremba P., Artiukh L., Demchenko V., and Zahorodnia S. Virucidal activity of polymer silver-containing films against enveloped viruses, 9th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry, 1-30 November 2023, online

12. Zaremba P., Mucha Yu., Zahorodnya S. The influence of silver nanoparticles on different stages of reproduction of influenza A virus (H1N1), The IV Young Scientists

Conference “Youth and modern problems of microbiology and virology”, 15-17 November 2022, Kyiv, Ukraine, P.30

13. Zaremba P., Naumenko K., Zahorodnya S., and Yelipashev M. Antiviral activity of polyhydrated fullerenes against influenza A virus H1N1, 7th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry, 01-30 November 2021, online

14. Zaremba A., Zaremba P., Zahorodnya S. In vitro and in silico study of anti-influenza activity of 2-dioxypyrimidin-5-trifluoromethyl-tetrahydrothiophene with subsequent increase in its affinity for the target protein, 7th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry, 01-30 November 2021, online

15. Zaremba P., Zaychenko O., Zaremba A., Shermolovych Yu., Naumenko K., and Zahorodnya S. Antiviral activity of fluorine-containing compounds against influenza virus A H1N1, Youth and Progress in Biology: XVI International Scientific Conference, 27-29 April 2020, Lviv, Ukraine, P.170

16. Naumenko K., Zaremba P., Zahorodnya S., Siryi S., Borodkin Ya., and Shermolovych Yu. Antiviral activity of flutionated compounds against DNA- and RNA-containing viruses, 5th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry, 01-30 November 2019, online