

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

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора біологічних наук, професора кафедри вірусології Навчально-наукового центру «Інституту біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка – Шевченко Тетяни Петрівни на дисертаційну роботу Заремби Поліни Юріївни на тему: «Структурно-функціональний аналіз нових антивірусних агентів, націлених на вірус грипу типу А», подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія та біохімія

Актуальність теми дисертаційної роботи.

Вірус грипу типу А залишається однією із загроз глобальному здоров'ю, спричиняючи щорічні епідемії та періодичні пандемії з високим рівнем захворюваності та смертності. Незважаючи на наявність вакцин та класичних противірусних засобів (інгібіторів нейрамінідази, блокаторів М2-каналу), ефективність існуючих стратегій обмежується швидкою мінливістю вірусу, появою резистентних штамів та непередбачуваністю антигенних зсувів.

У сучасних умовах особливої ваги набуває пошук і структурно-функціональний аналіз нових антивірусних агентів, здатних діяти на ключові молекулярні мішені вірусу грипу А, включно з гемаглютиніном (НА), нейрамінідазою (NA), РНК-полімеразним комплексом та іншими білками, критичними для реплікації. Такий підхід дозволяє не лише розширити арсенал



терапевтичних засобів, але й сформувати науково обґрунтовану базу для створення препаратів із підвищеною селективністю та зниженою ймовірністю розвитку резистентності.

Дослідження структурно-функціональних характеристик нових молекул має подвійне значення: з одного боку, воно сприяє глибшому розумінню механізмів взаємодії вірусу з клітиною-господарем, а з іншого - відкриває перспективи для розробки інноваційних терапевтичних стратегій, що відповідають сучасним викликам вірусології та фармакології.

Таким чином, тема роботи є актуальною як у фундаментальному, так і в прикладному аспектах, оскільки відповідає світовим тенденціям пошуку нових антивірусних засобів та має значний потенціал для практичного застосування у системі громадського здоров'я.

Зважаючи на це, тема дисертаційної роботи Заремби П.Ю., присвячена аналізу нових антивірусних агентів, ефективних проти вірусу грипу типу А, є актуальною.

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

Мета і задачі досліджень відповідають темі дисертації, а також тематичним планам наукових проєктів відділу репродукції вірусів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України: «Закономірності впливу хімічних, природних та фізичних вірусінактивуючих агентів на біологічні процеси в системі вірус-клітина» (реєстраційний номер 0115U004127, 2019-2024 рр.), «Прогнозування біоактивності та створення сучасних підходів до синтезу гетероциклічних сполук для потреб фарміндустрії» (реєстраційний номер 0123U10137, 2023-2024 рр.), «Срібловмісні нанокompозити на основі поліелектролітних комплексів за участю полісахаридів з ефективною антимікробною та противірусною дією» (реєстраційний номер 0122U002103, 2023 р.), «Особливості взаємодії наночастинок з вірусами та мікроорганізмами різних типів. Імплементация до

антивірусної та антимікробної терапії» (реєстраційний номер 0121U111202, 2020-2022 рр.).

Обґрунтованість основних наукових положень.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень і висновків підтверджується коректним використанням спектру методів як *in vitro*, так і *in silico*. Наукові результати і висновки, сформульовані в дисертаційній роботі, базуються на власному експериментальному матеріалі, та є переконливо обґрунтованими і достовірними.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше показано потенціал β -N-бензотіазоліл глікозидів впливати на вірусну реплікацію та встановлено високу ефективність флуоровмісних тіонуклеозидів у пригніченні репродукції вірусу грипу типу А Н1N1. Серед досліджуваних сполук з протигрипозним потенціалом визначено похідне тетрагідропірану та тріазолу з механізмом антивірусної дії, відмінним від решти активних молекул.

Вперше встановлено комплексний антивірусний ефект суміші полігідратованих фулеренів на різні етапи життєвого циклу вірусу грипу типу А Н1N1, що забезпечується взаємодією з ліпідною мембраною вірусу та клітини, а також РНК-залежною РНК полімеразою.

Розширено уявлення про залежність активності наночастинок срібла від їх розміру. Продемонстровано здатність наночастинок срібла діаметром <20 нм до активації механізмів вродженого клітинного імунітету для успішної протидії репродукції вірусу грипу типу А. Вперше показано ефективність наночастинок срібла у складі композитів на основі хітозану та Na-карбоксиметилцелюлози, синтезованих з використанням рослинних екстрактів, у зниженні інфекційності позаклітинного вірусу.

Практичне значення отриманих результатів.

У результаті пошуку нових противірусних агентів було відібрано п'ять органічних сполук: дві на основі 5H-[1,2,6]тіадіазино[2,3-а]бензimidазол-4-

карбоксилат-1,1-діоксидного скефолду, біс(5-дифлуоро-метил-2-(тетрагідропіран-2-27-іл)-2Н-1,2,3-тріазол-4-іл)-сульфон, та дві молекули серед похідних тетрагідротіофену. Усі обрані синтетичні органічні сполуки вирізняються оптимальними параметрами ADMET разом з достатнім рівнем протигрипозної активності та селективності *in vitro* для переходу в кандидати у противірусні препарати.

Серед агентів з класу наноструктур відібрано кандидати з перспективою їх впровадження для застосування в якості дезинфікуючих та профілактичних засобів, направлених на віруси грипу. Запропоновано можливі способи використання обраних агентів, залежно від механізму їх дії.

Структура дисертаційної роботи.

Загальний обсяг дисертації становить 232 сторінки комп'ютерного тексту. Рукопис складається з анотації, вступу, двох розділів огляду літератури, розділу матеріалів та методів, розділу з результатами експериментальних досліджень, розділу з обговорення результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Роботу проілюстровано 50 рисунками і 13 таблицями та 6 додатками. Перелік використаних джерел містить 247 найменувань.

У вступі обґрунтовано актуальність обраної теми, окреслено зв'язок роботи з науковими програмами, сформульовано мету та завдання досліджень. Також наведено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, вказано особистий внесок здобувача та інформацію про апробацію й публікацію наукових результатів.

У першому розділі огляду літератури узагальнено сучасні відомості про будову та біологічні особливості вірусу грипу типу А Н1N1. Розглянуто структурні компоненти віріона та функції його білків, а також детально описано життєвий цикл вірусу. Проведений аналіз дає змогу глибше зрозуміти механізми патогенності та окреслює потенційні мішені для створення ефективних антивірусних препаратів.

У другому розділі огляду літератури проаналізовані існуючі та перспективні протигрипозні препарати. У ньому висвітлено ситуацію на світовому фармацевтичному ринку, зокрема зареєстровані препарати-інгібітори нейрамінідази та вірусної полімерази, які становлять основу сучасної терапії. Окремо розглянуті противірусні агенти, які перебувають на стадії розробки, серед них органічні сполуки та наноструктури з підтвердженим протигрипозним потенціалом. Узагальнення матеріалу дозволяє оцінити ефективність наявних препаратів, виявити їхні обмеження та окреслити перспективні напрями пошуку нових.

Третій розділ присвячений матеріалам та методам, використаним у дослідженні. У ньому детально описано культури клітин та штами вірусу грипу типу А, а також досліджувані органічні сполуки та наноструктурні матеріали. У розділі наведено методи як *in vitro*, так і *in silico*, які були використані в роботі для оцінки токсичності, визначення противірусної активності, визначення можливої мішені для дії противірусних сполук.

У четвертому розділі дисертаційної роботи відображені результати власних експериментальних досліджень. Проведена оцінка потенціалу кандидатів у противірусні агенти з класу органічних та з класу наноструктур. Була використана мінібібліотека із 17 синтетичних органічних сполук, а також проаналізований потенціал кількох груп наноструктур. Усі агенти були оцінені з боку 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.

Дисертантка лаконічно проаналізувала отриманий експериментальний матеріал, і в цілому його узагальнила, що знайшло відображення у розділі 5 «Обговорення результатів роботи». Основна увага приділяється порівнянню

отриманих даних із залученням джерел літератури. Формулювання наукових положень дисертаційної роботи базується на результатах різних методів дослідження. Як узагальнення отриманих результатів, наведено схему комплексного підходу до вивчення і практичного використання регуляторних механізмів розвитку вірусних інфекцій.

Завершується робота розгорнутими висновками, які повно відображають отримані результати.

Таким чином, наведений аналіз змісту дисертаційної роботи Заремби П.Ю. свідчить про те, що дисертація є завершеною роботою з високою науковою цінністю.

Повнота викладу результатів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових праць, що включають: 2 статті в міжнародному науковому журналі Q1, 1 статтю у виданні Q3 і одну – Q4, а також 12 тез доповідей у збірках міжнародних та всеукраїнських наукових конференцій. На момент подання дисертаційної роботи, за даними наукометричної бази даних Scopus, індекс Гірша здобувачки становить 4, а загальна кількість цитувань дорівнює 41.

Академічна доброчесність. Дисертація та наукові публікації, у яких висвітлені основні результати роботи, не містять ознак академічного плагіату, фабрикації або фальсифікації даних.

Дискусійні положення, запитання та побажання щодо змісту дисертації.

Викладені в дисертації результати досліджень, їх аналіз та сформульовані висновки в цілому не викликають принципових зауважень, але разом з тим є запитання до дисертанта та деякі зауваження:

1. Чому визначення гострої токсичності *in vivo* проводили лише для суміші фулеренолів?
2. Як пояснити розбіжності для сполук 10S-52 та 10S-53, які на рис. 4.2 демонструють вищий рівень цитотоксичності (зокрема, сполука 10S-53 у

концентрації 250 мкг/мл знижує життєздатність клітин приблизно на 90%, тоді як 10S-54 за тієї ж концентрації - лише на 10%), проте на стор. 83 зазначено, що сполуки 10S-52 та 10S-54 були більш токсичними порівняно з 10S-53 та 10S-55?

3. Як можна пояснити підвищення титру вірусу на рис. 4.4 під впливом сполуки 10S-54 у концентрації 62,5 мкг/мл?
4. З чим пов'язане зниження антивірусної активності зі збільшенням концентрації сполук 1870, 1796 та 1782 (рис. 4.11), а також сполук 10S-45, 10S-46 та 10S-48 (рис. 4.16)?
5. Що означають від'ємні значення антивірусної активності, наведені у відсотках на рис. 4.25A?
6. Які показники враховувалися при розрахунку концентрації суміші полігідратованих фулеренів для визначення гострої токсичності *in vivo* на моделі мишей BALB/c?
7. Яка причина того, що Ag10 має найбільш виражений вплив на життєздатність культури клітин MDCK та демонструє найвищу противірусну активність щодо IAV H1N1?
8. Будь ласка, акцентуйте увагу на новизні результатів пункту 4.3 «Дослідження активності озельтамівіру як референс-препарату проти вірусу грипу типу А H1N1».

Також є деякі зауваження до роботи: у оглядовій частині доцільно спершу подати інформацію про будову віріону, а вже потім про серотипи вірусу грипу А, оскільки серотип визначається його структурними компонентами. У таблицях 3.1-3.3 відсутні одиниці вимірювання молекулярної маси, замість терміну «в.п.і.» (від початку інфекції) бажано вживати загальноприйнятій «г.п.і.» (години після інфекції). На рисунку 4.42 не підписана вісь абсцис.

Однак, ці зауваження не впливають на теоретичну і практичну цінність дисертаційної роботи, а окремі запитання мають дискусійний характер.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Враховуючи викладене вище, вважаю, що за актуальністю, ступенем новизни, обґрунтованістю, науковою та практичною цінністю здобутих результатів дисертація Заремби Поліни Юріївни на тему «Структурно-функціональний аналіз нових антивірусних агентів, націлених на вірус грипу типу А», 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 заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія».

Офіційний опонент:

доктор біологічних наук,
професор кафедри вірусології
ННЦ «Інститут біології та медицини»
Київського національного
університету імені Тараса Шевченка



Документ підписано у сервісі Вчасно (продовження)
ВІДГУК-Шевченко_Заремба.pdf

Документ відправлено (05417087): 17:27 18.05.2026
Документ отримано (05417087): 17:27 18.05.2026

Відправник документу

Електронний підпис

17:27 18.05.2026

Ідентифікаційний код: 2687915686

ШЕВЧЕНКО ТЕТЯНА ПЕТРІВНА

Власник ключа: ШЕВЧЕНКО ТЕТЯНА ПЕТРІВНА

Час перевірки КЕП/ЕЦП: 17:27 18.05.2026

Статус перевірки сертифікату: Сертифікат діє

Серійний номер: 5E984D526F82F38F0400000033FDCD0051E67B07

Тип підпису: удосконалений

Тип сертифікату: кваліфікований