

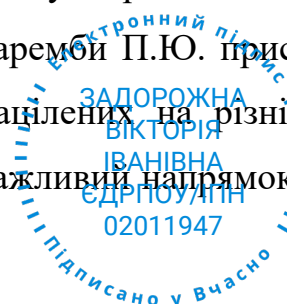
Голові разової спеціалізованої вченої ради
Інституту мікробіології і вірусології
ім. Д.К. Заболотного НАН України
доктору біологічних наук, старшому
науковому співробітнику, члену-
кореспонденту НАН України, заступнику
директора з наукової роботи Інституту
мікробіології і вірусології
ім. Д.К. Заболотного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

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора медичних наук, професора, член-кореспондента НАМН України, в.о. директора Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України Задорожної Вікторії Іванівни на дисертацію Заремби Поліни Юріївни на тему: «Структурно-функціональний аналіз нових антивірусних агентів націлених на вірус грипу типу А», подану до захисту на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія та Біохімія

Актуальність теми дисертаційної роботи

Вірус грипу типу А залишається одним із найскладніших епідеміологічних викликів: крім сезонного грипу, що є постійним тягарем для системи охорони здоров'я та суспільства загалом, проблемою залишається зоонозний грип, який за рахунок реасортації генів вірусу або потенційної загрози стійкого подолання міжвидових бар'єрів, є ризиком наступних пандемій. Попри незаперечну роль вакцинопрофілактики, реальність диктує потребу в інших способах захисту. Станом на 2026 р арсенал протигрипозних лікарських засобів є критично обмеженим: це лише інгібітори нейрамінідази та РНК-залежної РНК-полімерази (RdRp). Однак мутаційна варіабельність вірусу сприяє селекції стійких варіантів, особливо при масовому їх застосуванні. У той же час, без специфічного лікування грипу серед медичних груп ризику наслідки можуть бути важкими. Робота Заремби П.Ю. присвячена збільшенню різноманіття протигрипозних препаратів, націлених на різні етапи репродукції вірусу грипу типу А. Це беззаперечно важливий напрямок досліджень, спрямований на зниження летальності від грипу,



тяжкості його клінічного перебігу та готовності до майбутніх викликів, пов'язаних із цією інфекцією.

Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, та їх відповідність темі дисертації

Наукові положення і висновки логічно витікають зі змісту дисертаційної роботи, яка має класичну структуру. Вона складається зі вступу, 2 розділів огляду літератури, розділу з описом матеріалів та методів, розділу, що висвітлює результати оригінальних досліджень, розділу обговорення результатів та висновків.

У вступі надано коротке обґрунтування актуальності теми дослідження, мету, об'єкт, предмет, відповідні до мети завдання, а також ряд загальних характеристик роботи, які надають первинне розуміння значення отриманих результатів, ступеня їх висвітлення в публікаціях і значення роботи для науки і практики.

У першому розділі огляду літератури дисертантка підсумовує інформацію щодо молекулярних особливостей та етапів життєвого циклу вірусу грипу типу А. Опіраючись на літературні дані, вона описує структуру віріона, геному і всіх вірусних факторів; на рівні молекулярних взаємодій характеризує процеси, які лежать в основі циклу репродукції вірусу, а саме проникнення в клітину, транскрипцію, трансляцію, реплікацію, внутрішньоклітинний транспорт вірусних компонентів, збирання та вихід віріонів. Загалом перший розділ роботи забезпечує розуміння перспективних мішеней вірусу грипу, що можуть бути використані для спрямованості на них нових препаратів.

У другому розділі огляду літератури описується сучасний стан арсеналу протигрипозних лікарських засобів, що включає ті, що вже є ліцензованими, так і ті, що знаходяться на стадії розробки. Дисертантка чітко висвітлює переваги використовуваних препаратів та обґрунтовано аргументує потребу в створенні нових.

Третій розділ дисертації присвячений матеріалам та методам, які були застосовані в роботі. Здобувачкою охарактеризовано структуру досліджуваних

агентів та особливості їхнього синтезу, детально описано використані методики для визначення антивірусної активності та для всіх підготовчих етапів. Для розрахункових методів показано, яким чином відбувалася підготовка лігандів і макромолекул, які програми були застосовані, описано подальші процеси молекулярного докінгу, симуляції молекулярної динаміки, обрахунку вільної енергії зв'язування та аналізу отриманих результатів. Загалом даний розділ формує чітке розуміння методології роботи.

Четвертий розділ присвячений результатам власних досліджень, де описано дані тестування потенційних інгібіторів репродукції вірусу грипу типу А(Н1N1) із класу хімічних органічних сполук та наноструктур, що включають дослідження цитотоксичності, антивірусної активності за різними схемами застосування, прогнозування фармакотоксикологічного профілю (ADMET) та симуляцію взаємодії агентів з ймовірними мішенями *in silico*. Серед 4-х флуоровмісних β -N-бензотіазолілглікозидів лише 1 сполука з кодовою назвою 10S-54 продемонструвала незначне пригнічення вірусної реплікації, а також проявила деякий рівень спорідненості до кеп-зв'язуючої ділянки (CBD) субодиниці PB2 RdRp. Аналіз параметрів ADMET та проявлена біологічна активність вказують на те, що 10S-54 є вартою уваги з точки зору розробки протигрипозних агентів із урахуванням подальших модифікацій молекули. Серед 8 представників галогеновмісних [1,2,6]тіадіазино-[2,3a]бензімідазоів лише для 4 виявлено вплив на реплікацію вірусу грипу в перещеплювальних клітинах. Більшість із них мали флуор у складі галогенометильної групи та етилкарбоксилат у положенні 4 гетероциклу. За оцінкою індексів селективності (SI), 2 сполуки (1870 та 1796) проявили достатній рівень ефективності, щоб мати потенціал для подальших досліджень. У симуляційному експерименті було продемонстровано, що ймовірною мішенню дії сполук даної групи є CBD PB2 RdRp. Наступна група досліджуваних сполук, а саме тіонуклеозидів, була представлена флуоровмісними похідними тетрагідротіофену. Серед них найвищий вплив на реплікацію вірусу грипу проявили сполуки 10S-48 та 10S-46, які також мали високу спорідненість до CBD PB2 RdRp вірусу під час симуляції молекулярної динаміки. Остання серед

органічних сполук 10S-47 продемонструвала помірний цитотоксичний, прийнятний ADMET-профіль та високий антивірусний ефект. Водночас, за результатами симуляційного експерименту ймовірність її взаємодії з CBD PB2 RdRp є низькою. Натомість припускається, що 10S-47 може мати потенціал до взаємодії з неструктурним вірусним білком NS1. Серед наноструктур найвищу антивірусну активність продемонструвала суміш фулеренолів. Вона показала комплексний ефект, що включав протидію вірусній адсорбції, реплікації, збиранню і виходу віріонів із клітини та інактивацію позаклітинного вірусу, включно з новосинтезованим поколінням. Механізм дії фулеренолів може бути обумовлений взаємодією з ліпідними мембранами вірусу та клітин, про що свідчать морфологічні зміни клітин MDCK під час визначення цитотоксичності та проведена симуляція молекулярної динаміки C₆₀ із фрагментом ліпідного бішару A(H1N1). Крім того, ще одним механізмом впливу фулеренолів на процес репродукції вірусу може бути блокування ділянки, що бере участь у взаємодії петлі 5'-промотору РНК із RdRp. Також у рамках даної роботи було продемонстровано активність суміші фулеренолів щодо вірусів грипу, ізольованих від пацієнтів (A(H1N1pdm09) і вірусу грипу В лінії Вікторія), та проведено дослідження гострої токсичності на мишах BALB/C. Решта досліджуваних наноструктур була представлена наночастинками (НЧ) срібла різного діаметру та срібловмісними нанокompозитами на основі поліелектролітного комплексу хітозан-Na-карбоксиметилцелюлоза. НЧ продемонстрували вплив на вірус грипу за профілактичною схемою внесення (за 24 год до інфікування). Інтенсивність прояву ефекту корелювала з їх розміром, адже найбільш активними були НЧ із середнім діаметром 10 – 20 нм. Продемонстровані залежність від розміру та профілактичний ефект підтверджуються існуючими літературними даними щодо можливості активації генів, індукованих інтерфероном, НЧ срібла. Віруліцидний ефект також було визначено для срібловмісного композиту на основі хітозану, отриманого з використанням екстракту зеленого чаю. Загалом дисертанткою серед синтетичних органічних речовин було ідентифіковано 9 активних агентів, серед яких відібрано

6 найбільш перспективних, а серед НЧ відібрано кандидати з перспективою подальшого провадження як дезинфікуючих та профілактичних засобів.

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячений узагальненню отриманих результатів. Він включає глибокий аналіз залежності структури досліджуваних агентів від проявленої ними активності. Обговорення результатів проведено з урахуванням даних світового і вітчизняного наукового досвіду та обґрунтовано власну наукову позицію про потенціал ідентифікованих агентів із антивірусною активністю для переходу у кандидати в протівірусні препарати.

У висновках, які є заключною частиною дисертації, тезисно підсумовуються основні результати з їх інтерпретацією щодо загальнонаукових і практичних перспектив.

Загалом у роботі Заремби П.Ю. представлені результати дослідження та структурно-функціонального аналізу нових антивірусних агентів, націлених на різні етапи життєвого циклу вірусу грипу типу А(Н1N1). Відповідно, 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.

Ступінь методологічної достовірності та науково-фундаментального значення отриманих результатів

У розділі дисертації «Матеріали та методи» чітко і детально описано кожен із використаних методів і підходів. Ступінь методологічної достовірності результатів дослідження не викликає сумнівів. Робота побудована на використанні сучасного аналітичного обладнання та верифікованих модельних систем. Автором застосовано комплексний підхід, що включає тестування на клітинних культурах, тваринних моделях, оцінку параметрів фармакокінетики та фармакодинаміки, молекулярний докінг та симуляцію молекулярної динаміки. Достовірність висновків підтверджується достатньою кількістю повторів кожного експерименту, наявністю контрольних груп та використанням адекватних методів варіаційної статистики з визначенням показників EC_{50} , CC_{50} та SI.

Щодо науково-фундаментального значення отриманих результатів та само, їх новизни слід зазначити, що здобувачкою на момент проведення досліджень вперше показано потенціал впливу β -N-бензотіазоліл глікозидів на реплікацію вірусу; встановлено закономірності активності галогеновмісних [1,2,6]тіадіазино-[2,3a]бензimidазолів від їх структури та продемонстровано їх активність залежно від складу галогенометильної групи; встановлено високу ефективність флуоровмісних тіонуклеозидів у пригніченні репродукції вірусу грипу типу A(H1N1) та розширено уявлення про протівірусну активність похідних тетрагідротіофену; визначено похідні тетрагідропірану та тріазолу з механізмом антивірусної дії, відмінним від решти активних молекул; встановлено комплексний антивірусний ефект суміші полігідратованих фулеренів на різних етапах життєвого циклу вірусу грипу типу A(H1N1), що обумовлений взаємодією з ліпідною мембраною вірусу та клітини, а також із RdRp; продемонстровано здатність НЧ срібла діаметром <20 нм до активації механізмів вродженого клітинного імунітету щодо протидії репродукції вірусу грипу типу А; показано ефективність НЧ срібла у складі композитів на основі хітозану та Na-карбоксиметилцелюлози, синтезованих із використанням рослинних екстрактів, у зниженні інфекційності позаклітинного вірусу.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів, ступінь їх викладу у наукових працях

Значний теоретичний внесок здобувачки в існуючу систему наукових знань повністю висвітлений в її наукових публікаціях, серед яких найбільш вагомими є дані, представлені в 4 високорівневих наукових статтях: 2 статті опубліковано в журналах Q1, 1 статтю – в журналі Q3 та одну – в журналі Q4. Додаткова інформація представлена в 12 тезах у збірках міжнародних та всеукраїнських наукових конференцій, що оприлюднена в доповідях.

У наукових працях дисертантки розкрито потенціал N-глікозильованих похідних бензотіазолу щодо впливу на репродукцію вірусу грипу типу А; розширено уявлення про протівірусну активність похідних тетрагідротіофену; доведено залежність біологічної активності представників різних груп органічних

сполук від складу молекули та її конформації; встановлено критичну роль атомів флуору для прояву противірусного ефекту досліджуваних сполук; розширено уявлення про механізми противірусної активності похідних фулеренів, а саме фулеренолів; розкрито здатність фулеренолів до інактивації віріонів грипу А 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 НЧ срібла від їх розміру та способу синтезу, поглиблено уявлення про можливі механізми їхньої противірусної активності; розкрито потенціал срібловмісних нанокompозитів на основі хітозану на Na-карбоксиметилцелюлози як вірусінактивуючих матеріалів.

Якщо розглянути дисертацію з практичної сторони, то здобувачкою було ідентифіковано 6 синтетичних органічних сполук, високоефективних у пригніченні репродукції вірусу грипу типу А. Як найбільш перспективний кандидат для подальших доклінічних випробувань ідентифіковано тіонуклеозид 1-((2RS,4RS,5RS)-4-гідрокси-2-гідроксиметил-2-(трифлуорометил)тетрагідро-тіофен-5іл)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-2,4-діон. Серед агентів із класу НЧ було ідентифіковано кандидати з перспективою впровадження їх для застосування як дезинфікуючі та профілактичні засоби, направлені на віруси грипу. Запропоновано можливі способи використання обраних агентів залежно від механізму їх дії.

Загальна оцінка змісту та наукового рівня дисертації

Дисертаційна робота Заремби П.Ю. викладена належною науковою мовою, надаючи читачу всі необхідні дані для розуміння і інтерпретації кожного із аспектів. Робота характеризується логічною послідовністю, завершеністю та чіткою структурою. Усі розділи взаємопов'язані, а висновки логічно випливають із результатів експериментів. Анотації українською та англійською мовами відповідають положенням, що викладені в тексті дисертації та не містять даних, які були б відсутні в основному тексті роботи, оформлені відповідно до діючого Порядку присудження наукових ступенів. З аналізу змісту дисертації мною, як

офіційним опонентом, вбачається дотримання вимог академічної доброчесності в повному обсязі. Робота містить посилання на згадані в тексті джерела інформації, автором дотримано вимоги норм законодавства про авторське право, надано повну інформацію про результати наукової діяльності та використані методи досліджень. Загалом дисертація здобувачки є фундаментальним дослідженням, що виконане на високому науково-теоретичному рівні. Зміст роботи повністю охоплює заявлену проблематику, демонструючи комплексний підхід до вирішення завдань сучасної вірусології.

Під час ознайомлення з дисертаційною роботою виникли деякі **зауваження та дискусійні питання**, які не зменшують її цінності, а саме:

1. У роботі інколи зустрічаються невдалі формулювання, наприклад, «лікування вірусів грипу», «захворюваність та смертність від вірусів грипу», «циркулюючий штам», «класифікація вірусів на ... штами», «спалах вірусу», «субклада К штаму H3N2».
2. Деякі абрєвіатури, наведені в розділі скорочень, у тексті дисертації використовуються рідко, замість цього застосовується повна назва без скорочення, наприклад вірус грипу А.
3. Розділи дисертації надмірно структуровані, особливо огляд літератури.
4. Надайте більш ширшу характеристику штаму A/FM/1/47 вірусу грипу A(H1N1), який Ви в роботі називаєте лабораторним (відповідно до паспортних даних).
5. Яким є Ваше ставлення до післяконтактної профілактики грипу з точки зору ризиків набуття швидкої резистентності вірусами.
6. Чи користувалися Ви при дослідженні віруліцидної активності методичними рекомендаціями «Методи проведення досліджень специфічної активності, безпечності, якості (ефективності) дезінфекційних засобів та їх випробування на практиці», затвердженими Наказом МОЗ України від 03 вересня 2020 р. № 2024, оскільки у Вас немає посилання на цей документ?

Загальний висновок та оцінка дисертації

Дисертаційна робота Заремби Поліни Юріївни на тему «Структурно-функціональний аналіз нових антивірусних агентів націлених на вірус грипу типу А» є самостійним, завершеним науковим дослідженням. Актуальність обраної теми, обґрунтованість наукових положень, висновків, сформульованих у дисертації, їх достовірність та наукова новизна, повнота викладу в опублікованих працях свідчать про наукову самостійність авторки та високий рівень її теоретичної підготовки. Здобувачка проявила високу наукову ерудицію у трактуванні результатів та їх зіставленні з існуючими світовими теоріями. Отримані результати мають високу теоретичну та практичну цінність, ураховуючи глобальність проблеми грипу та постійні ризики набуття вірусами грипу пандемічного потенціалу.

Дисертаційна робота Заремби Поліни Юріївни 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 заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія та біохімія.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України
в.о. директора ДУ «Інститут епідеміології
та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського
НАМН України»

Вікторія ЗАДОРЖНА

Документ підписано у сервісі Вчасно (продовження)

Відгук_Задорожна_BI_12_05.pdf

Документ відправлено (05417087): 13:59 14.05.2026

Документ отримано (05417087): 13:59 14.05.2026

Відправник документу

Електронний підпис

13:59 14.05.2026

ЄДРПОУ/ІПН: 02011947

Юр. назва: ДО ІЕІХ ІМ. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО

ДИРЕКТОР: ЗАДОРЖНА ВІКТОРІЯ ІВАНІВНА

Час перевірки КЕП/ЕЦП: 13:59 14.05.2026

Статус перевірки сертифікату: Сертифікат діє

Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000CC218C010158C806

Тип підпису: удосконалений

Тип сертифікату: кваліфікований