

Порядок денний:

Обговорення дисертаційного дослідження аспірантки відділу репродукції вірусів Заремба Поліни Юріївни на тему «Структурно-функціональний аналіз нових антивірусних агентів націлених на вірус грипу типу А», поданого на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 – Біологія за спеціальністю 091 Біологія та біохімія.

Науковий керівник – к.б.н., с.досл., завідувач відділу репродукції вірусів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України Загородня Світлана Дмитрівна.

Дисертація виконувалась у відділі репродукції вірусів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України. Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України (протокол № 4 від 28 березня 2023 року).

Освітня програма «Вірусологія» є виконаною в повному обсязі (академічна довідка № 6 від 16 лютого 2026 року).

Дисертація Заремби П.Ю. пов'язана з проведенням наукових досліджень на мишах лінії BALB/C. Утримання тварин під час експерименту відповідало загальноприйнятим нормативам відповідно до Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються з експериментальною метою (висновок комісії з біоетики Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України від 8 квітня 2026 року, протокол № 76).

Виступили:

Здобувач Заремба Поліна Юріївна презентувала доповідь і презентацію за основними положеннями дисертації «Структурно-функціональний аналіз нових антивірусних агентів націлених на вірус грипу типу А», поданої на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія та біохімія.

Після закінчення презентації Заремби П.Ю. присутніми на захисті фахівцями були поставлені наступні запитання:

1. Звідки Ви отримували для дослідження культури клітин, віруси, органічні сполуки та наноструктури? Рекомендую вказати цю інформацію на слайді. Наведіть узагальнюючий висновок зв'язку між структурою та функціональною активністю досліджених Вами сполук та наноструктур? Яка фундаментальна новизна отриманих даних? (Лазаренко Л.М.)

2. Проведено серйозний аналіз противірусних властивостей фторовмісних сполук, чи відомі фторовмісні препарати, що застосовуються для лікування вірусних інфекцій? Які переваги мають сполуки, які Ви досліджували, над вже існуючими? Чи захищені використані у роботі сполуки (їх структура, характеристика, методи синтезу тощо) авторським правом? Як можна екстраполювати отримані Вами дані щодо вірусу грипу типу А на вірус грипу типу В? (Жолобак Н.М.)

3. В чому принципова різниця між лабораторними і клінічними штамми вірусів? Що таке «ліди» та «хіти»? (Андрієнко О.В.)

4. Яка токсичність різнорозмірних наночастинок срібла у культурі клітин MDCK? Який розмір наночастинок найактивніший щодо вірусів? (Тимошок Н.О.)

5. Чи не моделювали Ви вплив органічних сполук на РНК-полімерази людини чи тварини? Вірус грипу небезпечний, тому у яких лабораторіях Ви проводили із ним роботу (клас безпеки)? (Шевченко Т.П.)

6. Протікання вірусного захворювання має різні стадії, які із представлених Вами сполук дозволяють припинити інфекцію на ранніх стадіях? Бажано зробити наголос у Вашій презентації на цьому. Чи прослідковували Ви у роботі шлях виведення наночастинок із організму, чи не будуть вони токсичні для слизових та органів? Серед зауваження є те що, Ваші висновки починаються із дії, а не констатації фактів. (Товкач Ф.І.)

7. Чи не виникало у Вас ідеї сумісного використання наночастинок і сполук, чи запропонувати таку схему обробки/застосування де вони будуть поєднані? Замінити слова «ліди» та «хіти» українськими аналогами. На слайді 27 презентації представлені власні дані чи літературні? На слайді 28 презентації краще представити більше результатів, та менше процедури виконання дослідження. (Лазаренко Л.М.)

Після відповідей на запитання виступили:

Науковий керівник – Загородня С.Д.:

Дисертаційна робота Заремби Поліни характеризується високою актуальністю, науковою новизною та відповідністю сучасним тенденціям вірусології у запровадженні міждисциплінарних підходів. Проведені дослідження відзначаються високою якістю виконання та науковою обґрунтованістю. Здобувачка чітко бачить свій подальший шлях у напрямку поглиблення описаних у дисертації досліджень. Успішне виконання індивідуального плану та освітньої програми «Вірусологія» підтверджує наявність у дисертантки компетентностей, необхідних для самостійної наукової роботи. Таким чином, дисертаційна робота Заремби П.Ю. може бути рекомендована до офіційного захисту.

Рецензенти дисертаційної роботи виступили зі своїми рецензіями, наголосили на позитивних аспектах дослідження та висловили свої побажання та зауваження:

Повниця О.Ю – к.б.н., с.н.с. відділу репродукції вірусів:

Відомо, що гострі респіраторні захворювання займають перше місце серед інших інфекцій, а лідером серед ГРВІ є вірус грипу, який щорічно викликає епідемії по всьому світу. Тому архіважливою проблемою є пошук інгібіторів реплікації вірусів грипу, вирішення якої потребує спільних зусиль хіміків, біологів і фармацевтів. На фармацевтичному ринку зареєстровано три типи протигрипозних препаратів, спрямованих на проникнення, реплікацію, вивільнення та поширення вірусу: інгібітори іонних каналів М2 (адаманти), інгібітори нейрамінідази та інгібітори РНК полімерази. Проте, використання всіх трьох типів препаратів призводить до розвитку вірусної резистентності.

Постійно йде пошук нових антигрипозних сполук, який сьогодні зосереджений на подоланні резистентності вірусів до існуючих ліків та розширенні спектра дії препаратів. Таким чином, актуальність дисертаційної роботи «Структурно-функціональний аналіз нових антивірусних агентів націлених на вірус грипу типу А» не викликає сумнівів.

Дисертаційна робота має класичну структуру та складається з анотації, вступу, 2-х розділів огляду літератури, розділу матеріали та методи, розділу результатів експериментальних досліджень, розділу обговорення результатів роботи, висновків та додатків. Загальна кількість використаних джерел становить 247 найменувань. Зміст дисертації викладено на 232 сторінках друкованого тексту. Робота добре проілюстрована, містить 50 рисунків, 13 таблиць і 6 додатків. В першому розділі огляду літератури «Характеристика вірусу грипу типу А H1N1» представлена сучасна інформація про серотипи вірусу грипу типу А, його будову та життєвий цикл. Увага другому розділі огляду літератури «Сучасний стан розвитку протигрипозних препаратів» приділена характеристиці протигрипозних препаратів на світовому фармацевтичному ринку. В цілому розділи огляду літератури демонструють добре володіння дисертанткою сучасними даними світової літератури з обраної тематики дисертації. У 3 розділі «Матеріали та методи» детально описано широкий спектр застосованих сучасних вірусологічних методів *in vitro*, *in vivo* та *in silico* досліджень, методів математичної статистики. Експериментальні дані, наведені у 4 розділі дисертаційної роботи, присвячені оцінці потенціалу 17 кандидатів у противірусні агенти з класу органічних сполук та класу наноструктур. Усі органічні сполуки були оцінені зі сторони безпечності, ефективності у пригніченні репродукції вірусу грипу та визначені потенційні механізми дії сполук. Аналізи проведені з використанням класичних вірусологічних методів, а також розрахункових експериментів, що включали прогнозування параметрів фармакодинаміки і фармакокінетики (ADMET) та симуляцію молекулярної динаміки ліганд-рецепторних комплексів.

Досліджувані органічні сполуки були створені на основі популярних у медичній хімії скефолдів з добре вивченими властивостями та доступними способами синтезу, проте структура молекул їх є оригінальною. Відповідно до структури, органічні сполуки було поділено на 4 групи: флуоровмісні β -N-бензотіазоліл глікозиди (10S-52; 10S-53; 10S-54; 10S-55), галогеновмісні [1,2,6]тіадіазино-[2,3a]бензімідазоли (2618; 1792; 1752; 1790; 1634; 1870; 1796; 1782), флуоровмісні похідні тіофену (10S-45; 10S-46; 10S-48; 10S-49), та флуоровмісна сполука на основі тетрагідропіран-2-тріазолу – (10S-47).

Група наноструктурних матеріалів включала: водний колоїдний розчин суміші полігідратованих фулеренів (фулеренолів); наночастинки срібла різного діаметру (Ag10; Ag20; Ag50) та срібловмісні нанокompозити на основі хітозану низької молекулярної маси і натрієвої солі карбоксиметлцелюлози у вигляді плівок (діаметр наночастинок, який становить 11 нм, 20 нм та 44 нм). В якості референс-препарату оцінено активність озельтамівіру (таміфлю).

Схема досліджень класу органічних сполук була наступною: визначалась цитотоксичність сполук для клітин МДСК (клітини нирок собаки), далі проводилась оцінка ADMET (абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення та токсичність) параметрів, після чого сполуки в широкому діапазоні нетоксичних

концентрацій досліджувались на антивірусну активність та дію на інфекційний титр синтезованого в присутності сполук вірусу. Активні антивірусні сполуки в симуляційних експериментах досліджувались на предмет спорідненості до доменів РНК-залежної РНК-полімерази грипу.

Серед 17 досліджуваних органічних речовин автором було ідентифіковано 9 сполук ефективних у пригніченні репродукції вірусу грипу типу А Н1N1, серед них 5 сполук-хітів (демонструють бажану біологічну активність відносно певної цілі) та 1 сполука категорії лідів (це оптимізовані хіти – оптимізована активність та селективність з досягненням придатних властивостей абсорбції, розподілу, метаболізму) як найбільш перспективний кандидат для подальших доклінічних випробувань.

Вперше показано здатність оригінальних флуормісних β -N-бензотіазоліл глікозидів впливати на реплікацію вірусу грипу типу А Н1N1 в культурі клітин MDCK, серед яких сполука 10S-54 проявила спорідненість до одного із ключових доменів вірусної РНК залежної РНК полімерази.

У якості протигрипозних агентів, за їх здатністю пригнічувати вірусну реплікацію шляхом ймовірної взаємодії з доменом PB2 РНК-залежної РНК полімерази та впливом на інфекційність нового вірусного покоління, визначено сполуки 1870, 1796, 1782.

Серед флуоровмісних тіонуклеозидів ідентифіковано сполуку 10S-48 з високою спорідненістю до субодиниці PB2 РНК-залежної РНК полімерази з SI >1000.

Для сполуки 10S-47 встановлено високий інгібуючий ефект відносно реплікації вірусу грипу типу А з SI >600.

В результаті досліджень групи наноструктурних матеріалів показано комплексний протівірусний ефект суміші полігідратованих фулеренів на проникнення (SI >40), реплікацію (SI >20) та вивільнення вірусу грипу типу А Н1N1 з клітини (SI >40), та інактивацією позаклітинних віріонів. Визначено, що такий ефект забезпечується взаємодією наноструктур з ліпідною оболонкою вірусу, мембраною клітини та РНК-залежною РНК полімеразою. Для суміші полігідратованих фулеренів також показана ефективність у пригніченні репродукції клінічних штамів Н1N1 pdm09 та вірусу грипу типу В лінії Вікторія та відсутність гострої токсичності препарату для лінії мишей BALB/c.

Встановлена здатність наночастинок срібла діаметром до 20 нм протидіяти репродукції вірусу грипу типу А Н1N1.

Продемонстрована здатність поза клітиною інактивувати вірус грипу типу А (віруліцидна дія) та можливість багаторазового використання плівок срібловмісного нанокompозиту на основі хітозан-На карбоксиметилцелюлози, отриманого шляхом зеленого синтезу з використанням екстракту зеленого чаю. Пропонується можливість застосування наноструктур з протигрипозним ефектом у якості покриттів для засобів індивідуального захисту, фільтрів для очищення повітря, а також профілактичних препаратів у формі інтраназальних спреїв та інгаляційних систем.

Таким чином, дисертантка отримала результати, що дозволяють віднести 6 органічних сполук, наночастинок срібла діаметром 20 нм, срібловмісний нанокompозит з хітозан- На карбоксиметилцелюлозою та препарат суміші

полігідратованих фулеренів до нових перспективних антигрипозних сполук. Отримані результати можуть слугувати підґрунтям для подальших досліджень. На основі результатів з наноматеріалами можливі в подальшому розробки біотехнологічних методів охорони довкілля, зниження техногенного навантаження на природні біогеоценози та очищення контамінованих стічних вод.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків, сформульованих у дисертації підтверджені результатами досліджень з використанням значної кількості сучасних методів та не викликають сумнівів. Необхідно підкреслити добре продуманий та оформлений розділ «Обговорення результатів дисертаційної роботи», в якому використані нові актуальні посилання. Загалом, робота написана гарною українською мовою, її приємно читати. Результати дисертаційних досліджень представлені у 16 публікаціях, серед них 2 статті в журналах з Q1, 1 стаття з Q3 та 1 стаття в вітчизняному журналі з Q4, збірки матеріалів та тез доповідей: 8 вітчизняних та 4 закордонних (on line). Основні результати роботи пройшли широку апробацію на вітчизняних і закордонних конференціях.

Викладені результати досліджень не викликають заперечень, дисертація є завершеною самостійною науковою працею виконана на високому рівні і є логічним завершеним науковим дослідженням. Сукупність отриманих у дисертації результатів представляє значний практичний інтерес.

Разом з тим є деякі зауваження та запитання, що відносяться до змісту та оформлення дисертаційної роботи:

1. При визначенні цитотоксичної дії сполук використано лише МТТ-аналіз, в той же час відомо, що при дослідженні наноматеріалів він може давати як завищені, так і занижені значення, тим самим можливе відбраковування перспективних сполук.

2. Авторка стверджує про здатність наночастинок срібла діаметром до 20 нм активувати вроджений клітинний імунітет, який протидіє репродукції вірусу грипу типу А H1N1. Проте це твердження є чисто гіпотетичне та не підтверджене практичними даними з дослідження зміни рівнів клітинного імунітету.

3. Над висновками дисертаційної роботи, на мою думку, потрібно ще попрацювати, бо вони сформульовані не переконливо і слабувато. Необхідно підкреслити значимість отриманих результатів.

4. Чому в переліку посилань на використані джерела авторка приводить лише 2 власні публікації?

Наведені зауваження не є такими, що знижують загальну позитивну оцінку дисертації. В цілому, дисертаційна робота Поліни Заремби відповідає вимогам «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 №44 від 12 січня 2022 року зі змінами від 21 березня 2022 року та може бути представлена до захисту.

Жолобак Н.М. – к.б.н., с.н.с. відділу проблем інтерферону та імуномодуляторів:

Актуальність теми зумовлена тим, що вірус грипу є провідною причиною гострих респіраторних інфекцій, а застосування існуючих препаратів супроводжується формуванням вірусної резистентності. Це визначає необхідність пошуку нових ефективних антивірусних агентів.

Дисертація має класичну структуру, викладена на 232 сторінках, містить 50 рисунків, 13 таблиць, 6 додатків і 247 джерел літератури. 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.

У роботі досліджено 17 кандидатів в антивірусні агенти серед органічних сполук і наноструктур. Встановлено, що 9 сполук ефективно пригнічують репродукцію вірусу грипу типу А Н1N1, серед яких визначено найбільш перспективні, в тому числі сполуку, найкращу для подальшого дослідження. Вперше показано антивірусну активність флуоровмісних β -N-бензотіазоліл глікозидів та встановлено їх можливу взаємодію з РНК-залежною РНК-полімеразою вірусу.

Серед наноструктур встановлено виражений антивірусний ефект полігідратованих фулеренів, що впливають на різні стадії життєвого циклу вірусу та не проявляють гострої токсичності. Показано ефективність наночасток срібла та срібловмісних нанокompatитів, які мають віруліцидні властивості та можуть бути використані у засобах індивідуального захисту, фільтрах очищення повітря та профілактичних препаратах.

Отримані результати мають важливе наукове і практичне значення та дозволяють віднести ряд досліджених сполук і наноматеріалів до перспективних антивірусних агентів.

Достовірність і обґрунтованість результатів підтверджені використанням сучасних методів дослідження. Робота виконана на високому науковому рівні, її результати опубліковані у 16 наукових працях та апробовані на наукових конференціях.

Разом з тим, дисертація містить окремі зауваження:

– використання лише МТТ-аналізу для оцінки цитотоксичності може певним чином обмежувати адекватність результатів, отриманих при вивченні наноматеріалів;

– твердження щодо активації вродженого імунітету наночастками срібла не підтвержене експериментально;

– висновки потребують більш чіткого формулювання;
– недостатньо відображено власні публікації авторки у списку джерел.

Наведені зауваження не знижують загальної позитивної оцінки роботи.

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.

В обговоренні дисертаційної роботи Заремби П.Ю. брали участь:
Лазаренко Л.М., Жолобак Н.М., Андрієнко О.В., Тимошок Н.О., Шевченко Т.П.
та Товкач Ф.І.

Результати голосування щодо рекомендації до захисту дисертації Заремби
Поліни Юріївни:

«За» – 18

«Проти» – немає

«Утримались» – немає

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Заремби Поліни Юріївни на тему «Структурно-функціональний аналіз нових антивірусних агентів націлених на вірус грипу типу А» поданої на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія та біохімія

Обґрунтування вибору теми дослідження. Вірус грипу типу А (ІАВ) є серйозним тягарем для сфер охорони здоров'я та економіки по всьому світу, бо кожен епідемічний сезон призводить до втрати сотень тисяч життів та мільярдних збитків. Вакцинація є найкращим способом профілактики для осіб, що належать до груп ризику, проте наразі вона не сягає достатніх рівнів охоплення для створення надійного захисту. Інший спосіб боротьби з ІАВ – це антивірусні препарати, насамперед необхідні для лікування тяжких випадків інфекції. Але на станом на 2026 рік серед активних зареєстрованих протигрипозних ліків є тільки інгібітори нейрамінідази та РНК-залежної РНК полімерази. Зважаючи на мутаційну варіабельність та непередбачуваність ІАВ, двох типів препаратів недостатньо для ефективного лікування та запобігання поширенню резистентних штамів. На прикладі високо активної антиретровірусної терапії було доведено ефективність комбінування сполук, націлених на різні мішені вірусу. Проте для повноцінного впровадження такого підходу для ІАВ необхідна велика кількість препаратів, які мають діяти на різні етапи життєвого циклу вірусу. Таким чином, ідентифікація нових протигрипозних агентів з різними механізмами дії є важливим напрямком науки, що забезпечить впровадження високо активної терапії для боротьби з вірусами грипу.

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

Дисертаційна робота була виконана в межах 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 нанокмполімери 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.).

Мета і завдання дослідження. Ідентифікація та структурно-функціональний аналіз нових противірусних агентів серед органічних сполук та наноструктур, направлених на різні етапи репродукції вірусу грипу типу А, що включають адсорбцію, проникнення, реплікацію, збирання та вихід віріонів з клітини, а також позаклітинний вірус як окремий стан життєвого циклу.

Для досягнення мети були сформовані наступні завдання:

1. Оцінити цитотоксичність та специфічну протівірусну активність бібліотеки синтетичних органічних сполук та трьох груп наноструктур відносно вірусу грипу типу А H1N1 в культурі клітин MDCK.

2. Провести аналіз залежності біологічної активності від структури агентів з протигрипозним потенціалом. Спрогнозувати можливі мішені їх протівірусної дії. Перевірити висунуті припущення за допомогою симуляції молекулярної динаміки ліганд-рецепторних комплексів.

3. Визначити фармакотоксикологічний профіль досліджуваних агентів з класу органічних сполук. Оцінити їхній потенціал для подальшого дослідження як кандидатів у протівірусні препарати.

4. Провести визначення гострої токсичності *in vivo* відібраних найбільш перспективних наноструктур.

5. Оцінити активність суміші полігідратованих фулеренів відносно клінічних вірусів грипу порівняно з лабораторним штамом.

6. Здійснити порівняльний аналіз механізмів дії різнокласових інгібіторів вірусу грипу типу А.

Об'єкт дослідження. Фактори та етапи життєвого циклу вірусу грипу типу А як мішені для протівірусних агентів.

Предмет дослідження. Зв'язок між хімічною структурою, токсичністю та антивірусною активністю кандидатів у протівірусні препарати.

Методи дослідження. Для виконання поставлених завдань було застосовано наступні методи: культивування клітин MDCK; накопичення вірусу грипу типу А у культурі MDCK; визначення інфекційного титру вірусу через розрахунок ТЦД50/мл; аналіз життєздатності клітин за допомогою МТТ-тесту; визначення протівірусної активності препаратів шляхом додавання їх до інфікованої культури клітин в різні часові періоди; визначення віруліцидної активності; дослідження гострої токсичності; гематологічний аналіз; розрахунок параметрів ADMET за допомогою ADMETlab3.0; молекулярний докінг; симуляція молекулярної динаміки.

Наукова новизна дослідження полягає в ідентифікації нових агентів різної хімічної природи, активних на різних стадіях репродукції вірусу грипу типу А, тобто з відмінними механізмами протівірусної дії, та базується на таких основних положеннях:

Вперше показано потенціал β -N-бензотіазоліл глікозидів впливати на реплікацію IAV H1N1 та встановлено високу ефективність оригінальних флуоровмісних тіонуклеозидів і галогеновмісних [1,2,6]тіадіазино-[2,3a]бензimidазолів у пригніченні репродукції даного вірусу. Продемонстровано потенціал активних сполук до взаємодії з вірусною РНК-залежною РНК полімеразою за допомогою симуляції молекулярної динаміки.

Вперше виявлено комплексний протівірусний ефект суміші полігідратованих фулеренів на різні етапи життєвого циклу IAV H1N1, що забезпечується взаємодією з ліпідною мембраною вірусу та клітини, а також з РНК-залежною РНК полімеразою. Доведено їх ефективність у пригніченні репродукції клінічного штаму H1N1 pdm09 та вірусу грипу типу В лінії Вікторія.

Вперше продемонстровано ефективність наночастинок срібла у складі композитів на основі хітозану та Na-карбоксиметилцелюлози, синтезованих з

використанням рослинних екстрактів, у зниженні інфекційності позаклітинного вірусу. Також показано здатність наночастинок срібла діаметром <20 нм до активації механізмів вродженого клітинного імунітету для успішної протидії репродукції ІАВ.

Теоретичне значення. Дисертаційна робота містить науково обґрунтовані теоретичні та експериментальні результати досліджень, що мають істотне значення для галузей вірусології, медичної хімії та нанотехнології. Особистий внесок здобувачки розкритий у наступних положеннях:

Розкрито потенціал N-глікозилуваних похідних бензотіазолу до впливу на репродукцію вірусу грипу типу А. Розширено уявлення про противірусну 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. Теоретична важливість даних положень підтверджуються у статтях здобувачки «Antiviral activity of low-molecular-weight fluorinated compounds against influenza A (H1N1) virus» та «Synthesis, structure, and antiviral activity 4(6)- β -d-glucopyranosylamino-2-R-1,3-benzothiazoles», а також витримала публічне обговорення у наступних доповідях на наукових конференціях: «Dependence of anti-influenza activity of [1,2,6]thiadiazino[2,3-a]benzimidazoles on the composition of the halogenomethyl group», «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», «Antiviral activity of fluorine-containing compounds against influenza virus A H1N1» та «Antiviral activity of fluorinated compounds against DNA- and RNA-containing viruses».

Розширено уявлення про механізми противірусної активності похідних фулеренів, а саме фулеренолів. Розкрито їхню здатність до інактивації віріонів ІАВ шляхом прямої взаємодії з ліпідною оболонкою, показано роль гідроксильних груп у стабілізації ліганд-рецепторних взаємодій. Доповнено існуючі дані про безпечність фулеренолів на рівні організму. Описані положення було представлено у статті «In vitro and in silico studies of the antiviral activity of polyhydrated fullerenes against influenza A (H1N1) virus», а також на багатьох міжнародних та всеукраїнських наукових конференціях: «Biocompatible polyhydroxylated fullerenes demonstrate complex anti-influenza activity», «Інактивуюча дія полігідратованих фулеренів на ліпідну оболонку вірусів», «Virucidal activity of fullerlenols against influenza A virus», «Toxicity of polyhydrated fullerenes with anti-influenza activity in both in vitro and in vivo systems», «Antiviral activity of polyhydrated fullerenes against influenza A virus H1N1».

Доповнено існуючу модель залежності активності наночастинок срібла від їх розміру та способу синтезу. Поглиблено уявлення про можливі механізми їхньої противірусної активності. Розкрито потенціал срібловмісних наноконкомпозитів на основі хітозану на Na-карбоксиметилцелюлози в якості вірусінактивуючих матеріалів. Дані положення було оприлюднено здобувачкою у вигляді публікації «Structural peculiarities of the silver-containing nanocomposites based on carboxymethyl cellulose-chitosan polyelectrolyte complexes and their antimicrobial and antiviral applications», а також представлено у доповідях:

«Virucidal activity of polymer silver-containing nanocomposites obtained by the green synthesis», «Virucidal activity of polymer silver-containing films against enveloped viruses» та «The influence of silver nanoparticles on different stages of reproduction of influenza A Virus (H1N1)».

Практичне значення. В межах дисертаційної роботи здобувачкою було ідентифіковано шість синтетичних органічних сполук, високоефективних у пригніченні репродукції вірусу грипу типу А. Серед них на основі селективності було визначено п'ять хітів: дві молекули на основі 5Н-[1,2,6]тіадіазино[2,3-а]бензimidазол-4-карбоксилат-1,1-діоксидного скефолду, біс(5-дифлуоро-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-2Н-1,2,3-тріазол-4-іл)-сульфон, та два похідних тетрагідротіофену. Як найбільш перспективний кандидат для подальших доклінічних випробувань (лід) ідентифіковано тіонуклеозид 1-((2RS,4RS, 5RS)-4-гідрокси-2-гідроксиметил-2-(трифлуоро-метил)тетрагідротіофен-5іл)-1, 2,3,4-тетрагідропіримідин-2,4-діон. Усі шість обраних синтетичних органічних сполук вирізняються оптимальними параметрами фармакокінетики та фармакодинаміки для їх подальшого розвитку в якості кандидатів у протигрипозні препарати.

Серед агентів з класу наноструктур було ідентифіковано кандидати з перспективою впровадження їх для застосування в якості дезінфікуючих та профілактичних засобів, направлених на віруси грипу, а саме: суміш фулеренолів; наночастки срібла діаметром <20 нм отримані з розчину нітрату срібла з використанням триптофану за допомогою опромінення ультрафіолетом ($\lambda = 278$ нм) і різних температурних режимі; та срібловмісного наноконпозиту на основі хітозану та Na-карбоксиметилцелюлози, отриманого методом зеленого синтезу з використанням екстракту зеленого чаю.

Запропоновано можливі способи використання обраних агентів, залежно від механізму їх дії.

Особистий внесок здобувача. Здобувачка провела аналіз літературних даних, на основі якого було виконано розробку стратегій дослідження та планування експериментів разом з науковим керівником. Усі дослідження були проведені безпосередньо за участі здобувачки. Вона особисто опрацювала результати кожного проведено експерименту, проаналізувала та сформулила на їх основі дисертаційну роботу, в якій висвітлила власні ідеї та розробки. Використані в рукописі ідеї та гіпотези інших авторів мають відповідні посилання і використані лише для підкріплення ідей здобувачки. У співавторстві з науковим керівником здобувачка представила результати досліджень та сформуливані на їх основі висновки науковій спільноті у вигляді 4 статей у фахових періодичних виданнях та 12 тез доповідей на міжнародних та всеукраїнських конференціях.

Апробація результатів дослідження. Результати досліджень, описані в дисертаційній роботі, були представлені на наступних конференціях: міжнародна електронна конференція «5th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry» (01-30 листопада 2019); XVI міжнародна наукова конференція «Молодь і поступ біології» (27-29 липня 2020); міжнародна електронна конференція «7th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry» (01-30 листопада 2021); IV конференція молодих вчених «Молодь і сучасні проблеми мікробіології та вірусології» (15-17 листопада 2022); X

міжнародна конференція «Біоресурси та віруси» (11-13 вересня 2023); міжнародна електронна конференція «9th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry» (01-30 листопада 2023); міжнародна науково-практична конференція «Сучасні аспекти мікробіології, вірусології та біотехнології у військовий та післявоєнний час» (15-16 листопада, 2023); конференція для молодих учених «Modern Problems of Biology, Biotechnology and Biomedicine» (3-4 липня 2024); V конференція молодих вчених «Молодь і сучасні проблеми мікробіології та вірусології» (19-20 листопада 2024); XVI З'їзд Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського (2-6 червня 2025); XIII міжнародна конференція "Nanotechnologies and Nanomaterials" NANO-2025 (20-23 серпня 2025).

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

Список опублікованих праць за темою дисертації

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>. (Q1).

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)- β -d-glucopyranosylamino-2-R-1,3-benzothiazoles. *Carbohydrate research*, 558, 109700. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2025.109700>. (Q3).

3. Zaremba, P., Zaremba, A., Siry, S., and Zahorodnia, S. (2024). Antiviral Activity of Low-Molecular-Weight Fluorinated Compounds Against Influenza A (H1N1) Virus. *Mikrobiolohichniy Zhurnal*, 86(2), 51-64. <https://doi.org/10.15407/microbiolj86.02.051>. (Q4).

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>. (Q1).

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. Ін-активуюча 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 Fluorinated Compounds Against DNA- and RNA-containing viruses, 5th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry, 01-30 November 2019, online

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

Оцінка мови та стилю дисертації. Дисертацію написано фаховою українською мовою, текстове подання матеріалу відповідає стилю науково-дослідної літератури.

Рецензенти рекомендують: відповідно до пп. 15, 16 «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, пропонується такий склад разової ради:

Голова ради:

Лазаренко Людмила Миколаївна, доктор біологічних наук (03.00.09 – імунологія), старший науковий співробітник, член-кореспондент НАН України, заступник директора з наукової роботи Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, провідний науковий співробітник відділу проблем інтерферону та імуномодуляторів за сумісництвом Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України.

Рецензент:

Жолобак Надія Михайлівна, кандидат біологічних наук (03.00.06 – вірусологія), старший дослідник, старший науковий співробітник відділу проблем інтерферону та імуномодуляторів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України.

Офіційні опоненти:

Шевченко Тетяна Петрівна, доктор біологічних наук (03.00.06 – вірусологія), доцент, професор кафедри вірусології Навчально-наукового центру «Інституту біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Радзиховський Микола Леонідович, доктор ветеринарних наук (16.00.02 – патологія, онкологія і морфологія тварин, 16.00.03 – ветеринарна мікробіологія, епізоотологія, інфекційні хвороби та імунологія), професор, професор кафедри ветеринарної епідеміології та охорони здоров'я тварин Національного університету біоресурсів і природокористування України.

Задорожна Вікторія Іванівна, доктор медичних наук (14.02.03 – соціальна медицина), професор, член-кореспондент НАМН України, в.о. директора Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України.

Усі члени разової спеціалізованої вченої ради не мають реальний чи потенційний конфлікт інтересів щодо здобувачки **Заремби Поліни Юріївни**.

У результаті попередньої експертизи дисертації **Заремби Поліни Юріївни** і повноти публікацій основних результатів дослідження ухвалено:

1. Затвердити висновок про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Заремби Поліни Юріївни на тему: «Структурно-функціональний аналіз нових антивірусних агентів націлених на вірус грипу типу А».

2. За актуальністю, ступенем наукової новизни, обґрунтованістю, науковою та практичною цінністю здобутих результатів дисертація Заремби П.Ю. 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.

3. Рекомендувати дисертаційну роботу Заремби П.Ю. на тему: «Структурно-функціональний аналіз нових антивірусних агентів націлених на вірус грипу типу А» до захисту на здобуття ступеня доктора філософії у разовій спеціалізованій вченій раді за спеціальністю 091 Біологія та біохімія.

4. Рекомендувати Вченій раді Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України затвердити склад разової спеціалізованої вченої ради.

Голова засідання, д.б.н., с.н.с.,
член-кор. НАН України, завідувач відділу
молекулярної генетики бактеріофагів
Інституту мікробіології і вірусології
ім. Д.К. Заболотного НАН України

Федір ТОВКАЧ

Секретар засідання, к.б.н.,
старший дослідник, с.н.с. відділу
репродукції вірусів
Інституту мікробіології і вірусології
ім. Д.К. Заболотного НАН України

Любов АРТЮХ