

Голові разової спеціалізованої 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

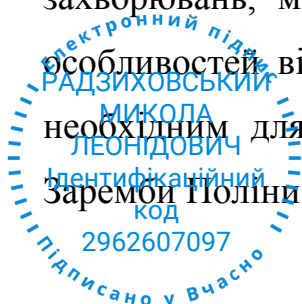
### ВІДГУК

Офіційного опонента – доктора ветеринарних наук, професора, професора кафедри ветеринарної епідеміології та охорони здоров'я тварин НУБіП України Радзиховського Миколи Леонідовича 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

Респіраторні віруси відіграють значну роль у житті людей, оскільки вони є причиною більшості гострих інфекцій, що вражають дихальні шляхи. Найбільш розповсюдженими респіраторними вірусами є віруси грипу *Othomyxoviridae*, які викликають важкі інфекції з вираженою небезпечністю для маленьких дітей та літніх людей у яких фіксується найбільший відсоток летальності. В цілому ці віруси впливають на здоров'я населення та систему охорони здоров'я, спричиняючи сезонні епідемії.

З моменту відкриття вірусів Д.І. Івановським у 1892 році та розвитком вірусології на сьогодні за науковими оцінками, існує понад 100 мільйонів різновидів вірусів, а враховуючи те, що понад 80% усіх інфекційних захворювань, мають вірусну етіологію, питання вивчення морфологічних особливостей вірусів є актуальним, а розробка та удосконалення терапії є необхідним для сучасного світу. Тому вважаю, що дисертаційна робота Заремби Поліни Юріївни на тему: «Структурно-функціональний аналіз нових



антивірусних агентів націлених на вірус грипу типу А» є актуальною і необхідною.

### **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 методології роботи, розділу, що висвітлюють результати оригінальних досліджень, розділу обговорення результатів та висновків.

У вступі надано коротке обґрунтування передумов і актуальності теми дослідження, мету, об'єкт, предмет, відповідні до мети завдання, а також ряд загальних характеристик роботи, які дають первинне розуміння значення отриманих результатів, ступеня їх висвітлення в публікаціях і ролі здобувача в усіх процесах.

У першому розділі огляду літератури дисертантка підсумовує інформацію щодо вірусологічної характеристики вірусу грипу А Н1N1, а саме представлені дані, щодо серотипування, особливостей будови та хімічного складу. Аналізуючи опубліковані дані автор характеризує життєвий цикл вірусу та особливості його репродукції включаючи процес реплікації і тривалість життєвого циклу.

У другому розділі огляду літератури описуються сучасний стан розвитку протигрипозних препаратів. Автором провівши аналіз доступних літературних джерел представлена інформація щодо ситуації на світовому ринку саме протигрипозних препаратів. Визначено особливості зареєстрованих препаратів таких як препарати-інгібітори нейрамідідази, препарати-інгібітори вірусної полімерази характеризує переваги та недоліки кожного. Дисертантка висвітлює характеристики противірусних агентів на стадії розвитку, органічні сполуки та наноструктури з протигрипозним потенціалом.

Третій розділ дисертації присвячений методам і підходам, які були застосовані в роботі та представлений у двох підпунктах. У першому підпункті авторкою використаний у роботі один з класичних вірусологічних методів – культивування на культурах клітин *in vitro*. У даному розділі детально представлено особливості культивування і накопичення вірусу грипу на культурі клітин MDCK (нирка собаки). Використовуючи культуру клітин визначено інфекційний титр вірусу та антивірусну активність. Слід значити придатність культури клітин MDCK для вивчення віруліцидної активності. Культури клітин використовували для вивчення цитотоксичності та противірусної активності вірусу грипу А (H1N1). Предметом дослідження були органічні флуоровмісні сполуки та сполуки на основі наночастинок.

У другому підпункті авторкою представлено методи моделювання взаємодії ліків *in silico* які представлені в роботі.

На завершальному етапі розділу матеріали та методи дисертанткою було проведено дослідження на біологічних моделях *in vivo* для визначення токсичності.

Четвертий розділ дисертації присвячений власним результатам роботи. У ньому розділі дисертантка надала дані щодо потенціалу флуоровмісних β-N-бензотіазоліл глікозидів як противірусного агента, встановивши їх дозозалежний ефект та цитотоксичний вплив на культурі клітин MDCK. Встановлено антивірусну активність саме лише сполука 10S-54 решта вивчаємих речовин не пригнічували репродукцію IAV за 48 годин їх присутності в культурі клітин. Сполуки вносили у культуру клітин, попередньо інфіковану IAV H1N1, у діапазоні концентрацій від 0,24 до 62,5 мкг/мл для 10S-52 і 10S-53 та від 0,24 до 250 мкг/мл для 10S-54 і 10S-55, відповідно до попередньо отриманих даних цитотоксичності. Не обмежуючись лише однією ціллю авторка провела дослідження галогеновмісних тіадіазино бензimidазолів на культурі клітин *in vitro* встановивши найбільш оптимальну сполуку без галогенів щодо цитотоксичного її впливу. Щодо сполук з вмістом нітритів то вони проявляли

помірну цитотоксичність. Дисертанткою встановлено, що усі [1,2,6]тіадіазино-[2,3a]бензimidазоли володіли фізико-хімічними характеристиками, які споріднюють їх з вже затвердженими лікарськими речовинами відповідно до оцінки ADMET lab 3.0. Щодо антивірусної активності тіадіазино – бензimidазолів відносно вірусу грипу типу А то протигрипозний ефект мали речовини з концентрацією: при використанні 300 мкг/мл. Наступним етапом наукової роботи Поліни Юріївни було дослідження флуоровмісних похідних тіофену та аналогів нуклеозидів на їх основі. Дані речовини також досліджували на культурі клітин MDCK *in vitro*. Встановлено, що флуоровмісні похідні тіофену проявили дозозалежний цитотоксичний вплив на культуру клітин MDCK, при цьому за оцінкою ADMET lab 3.0, сполуки цієї групи за більшістю фізико-хімічних параметрів, попри деякі потенційні проблеми з гепатотоксичністю, є відносно оптимальними кандидатами у лікарські препарати за перорального застосування. Авторкою проведено дослідження флуоровмісної сполуки на основі тетрагідропіран-2-тріазолу, яка як попередні речовини мала дозозалежний вплив на культуру клітин MDCK щодо цитотоксичності. Зважаючи на високий протигрипозний потенціал і оцінки сполуки за допомогою ADMETlab 3.0 вказували на те, що дана речовина мала оптимальні фізико-хімічні характеристики, незважаючи на можливу гепато- та нефротоксичність. Не обмежившись вивченням вище наведених речовин дисертантка провела дослідження суміші полігідратованих фулеренів як потенційних кандидатів у противірусні агенти. Моделлю для вивчення цитотоксичності була культура клітин MDCK і встановлено як і при застосуванні інших речовин доза залежний токсичний ефект, але в цілому досліджувані фулереноли є малотоксичними для культури клітин. Надалі було вивчено різний терапевтичний ефект при різних часових умовах застосування фулеренолів і встановлено найменшу його ефективність, з точки зору оцінки SI серед досліджуваних схем, виявилось внесення через 25 год від початку інфекції, а введення препарату до клітин через 1 год показало

відносно високий результат. Також встановлено виражену віруліцидну дію суміші фулеренолів, а також вплив на інфекційні титри вірусу. Отримані дисертанткою дані свідчать на користь того, що можливим механізмом прояву антивірусної активності фулерену  $C_{60}$  є безпосередній вплив його на вірусну мембрану. Враховуючи задовільні результати використання фулерену на культурі клітин, надалі було вивчено його антивірусну активність на клінічних штаммах вірусу грипу і встановлено його високу антивірусну активність. Базуючись на отриманих результатах логічним було визначення токсичності суміші фулеренів в різних концентраціях *in vivo* на білих мишах та встановлено, що одноразове пероральне введення препарату не викликає гострої реакції у тварин та не впливає на їх поведінку. Наступним етапом роботи було дослідження протигрипозного ефекту наночастинок срібла різного діаметра. Слід зазначити, що у культурі клітин MDCK досліджувані наночастинок не проявили вираженого цитотоксичного ефекту до того жоден зі зразків не знижував життєздатність клітин більше ніж на 25% за найменшого розведення і при цьому мають виражений вплив на репродукцію вірусу грипу типу А за профілактичної схеми застосування. Додатково досліджено вплив наноконпонентів срібла на основі поліелектролітного комплексу і продемонстровано вірус-інактивуючу здатність наноконпонентів срібла зафіксованих на плівках (товщина 100 мкм) на основі хітозану низької молекулярної маси танатрієвої солі карбоксиметилцелюлози при цьому цитотоксичність наноконпонентів була не значною.

Наступним кроком дисертантки було дослідження активності озельтамівіру як референс-препарату на вірус грипу типу А H1N1. Встановлено значну цитотоксичність в культурі MDCK, щодо антивірусної активності відносно IAV H1N1 то отримані результати протівірусної активності озельтамівіру корелюють з мішенню дії препарату.

У п'ятому розділі дисертаційної роботи узагальнено отримані результати, проведено їх обговорення з урахуванням даних світового і

вітчизняного наукового досвіду, обґрунтовано власну наукову позицію про високий потенціал як розроблених речовин, так і використаної методології, з урахуванням впливу можливих ризиків, одночасно демонструючи перспективи подальших досліджень.

У висновках, які є заключною частиною дисертації, тезисно підсумовуються основні результати з їх інтерпретацією зі сторони загальнонаукових і практичних перспектив, не оминаючи, при цьому, слабких сторін, притаманних виключно розрахунковим дослідженням.

Загалом у роботі Заремби П.Ю. представлені результати тестування та структурно-функціональний аналіз нових противірусних агентів серед органічних сполук та наноструктур, направлених на різні етапи репродукції вірусу грипу типу А. Тож 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 «Методологія роботи» чітко і детально описано кожен із використаних методів і підходів. Це культивування клітин і накопичення вірусу грипу типу А у культурі MDCK, визначення інфекційного титру вірусу через розрахунок аналіз життєздатності клітин за допомогою МТТ-тесту, визначення антивірусної 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 ADMET lab 3.0, молекулярний докінг та симуляція молекулярної динаміки. Кожен із зазначених методів є реалізованим на високому сучасному рівні, що також підтверджується і публікаціями дисертантки.

Зі сторони науково-фундаментального значення отриманих результатів, так само як, і їх **новизни**, слід зазначити, що здобувачем вперше на момент проведення досліджень:

- ідентифіковано ряд синтетичних органічних сполук з оригінальними скефолдами, що впливають на репродукцію вірусу грипу типу А в клітинах MDCK.

- показано потенціал  $\beta$ -N-бензотіазоліл глікозидів впливати на вірусну реплікацію.

- встановлено високу ефективність флуоровмісних тіонуклеозидів у пригніченні репродукції вірусу грипу типу А H1N1

- продемонстровано здатність наночастинок срібла діаметром <20 нм до активації механізмів вродженого клітинного імунітету для успішної протидії репродукції вірусу грипу типу А.

- показано ефективність наночастинок срібла у складі композитів на основі хітозану та Na-карбоксиметилцелюлози, синтезованих з використанням рослинних екстрактів, у зниженні інфекційності позаклітинного вірусу

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

Теоретичний внесок здобувача у світову систему наукових знань є значним і повністю висвітленим в його наукових публікаціях, серед яких найбільш вагомими є дані, представлені у 16 наукових працях, 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 індекс Гірша здобувачки становить 4, а загальна кількість цитувань дорівнює 41, за даними Scopus.

**Загальна оцінка змісту та наукового рівня дисертації** Дисертаційна робота Заремби П.Ю. викладена якісною науковою мовою і є чітко структурованою, надаючи читачеві всі необхідні дані для розуміння і

інтерпретації кожного з аспектів роботи. Вона складається з вступу, огляду літератури, методології досліджень, результатів експериментальних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків. 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 чинного 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 у тексті джерела інформації, авторкою дотримано вимоги норм законодавства про авторське право, надано повну інформацію про результати наукової діяльності та використані методи досліджень.

#### **Дискусійні положення, запитання та побажання щодо змісту дисертації**

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

1. Актуальність теми представлено посиланнями лише на три літературних джерела з яких одне наводить дані більш ніж двадцятирічного дослідження, коли представляючи актуальність теми дисертаційної роботи бажано використовувати посилання на наукові публікації останніх років

2. Сторінка 69 останній абзац, речення починається з аббревіатури, що є не бажаним.

3. Рисунки як 4.1 та 4.5 які за розмірами займають всю сторінку бажано розміщати у додатки

4. Для кращого сприйняття і розуміння результатів представлених у таблиці 4.9 бажано додати норми вивчаємих біометричних показників

5. У роботі представлені дані щодо використання лабораторних тварин у експериментальній частині, тому вбачаю необхідним розмістити у додатках висновок біоетичної експертизи.

6. У дисертаційній роботі необхідно використовувати рисунки одного максимум двох розмірів, у Вас в роботі присутня різнотипність розмірів.

7. Чому Ви для культивування і накопичення вірусу грипу використовували культуру клітин MDCK (нирка собаки) і чи сприйнятливі собаки до вірусу грипу А (H1N1)?

8. Як Ви оцінюєте необхідність специфічної профілактики грипу враховуючи високу здатність ортоміксовірусу до мутацій?

9. У своїй роботі Ви використовували поживне середовище для кк з 8% вмістом фетальної сироватки, з чим пов'язана саме така концентрація, адже більшість методик передбачає 2-5% її вміст ?

10. Хто крім Вас із сучасних науковців України вивчав біологічні властивості вірусу грипу А (H1N1) ?

11. У своїй роботі Ви вивчали активність “Таміфлю” на вірус грипу, на Вашу думку, або аналізуючи опрацьовані літературні джерела, наскільки безпечним є даний препарат для людей з неврівноваженим психоемоційним станом ?

12. Які, на Вашу думку, напрямки імплементації результатів Ваших досліджень у медичну практику України є пріоритетними ?

Усі висловлені зауваження та побажання не є такими, що зменшують значущість та якість дисертації, і не впливають на загальну позитивну оцінку.

#### **Загальний висновок та оцінка дисертації**

Дисертаційна робота Заремби Поліни Юріївни на тему «Структуро-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 автора,

її високий рівень теоретичної підготовки та володіння сучасними методами дослідження. Разом з тим, вибрана тема і дійсні результати роботи дозволяють стверджувати про розв'язання ряду актуальних наукових завдань в галузі біології. Таким чином, 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 автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія та біохімія.

**Офіційний опонент:**

доктор ветеринарних наук, професор,  
професор кафедри ветеринарної  
епідеміології та охорони здоров'я тварин  
Національного університету біоресурсів і  
природокористування України

Микола РАДЗИХОВСЬКИЙ

**Документ підписано у сервісі Вчасно (продовження)**  
відгук\_Радзиховський.pdf

Документ відправлено (05417087): 13:06 18.05.2026  
Документ отримано (05417087): 13:06 18.05.2026

**Відправник документу**

**Електронний підпис**

13:06 18.05.2026

Ідентифікаційний код: 2962607097

РАДЗИХОВСЬКИЙ МИКОЛА ЛЕОНІДОВИЧ

Власник ключа: РАДЗИХОВСЬКИЙ МИКОЛА ЛЕОНІДОВИЧ

Час перевірки КЕП/ЕЦП: 13:06 18.05.2026

Статус перевірки сертифікату: Сертифікат діє

Серійний номер: 2DBD5940D955E12A04000000DAE1080005C03200

Тип підпису: кваліфікований

Тип сертифікату: кваліфікований