

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Архипової Марини Андріївни

на тему «**Вивчення молекулярних механізмів протівірусної активності флавоноїдів**», представлену на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія

Актуальність теми дисертації. Пошук та дослідження нових протівірусних сполук – це важливий та актуальний напрям сучасної біотехнології, молекулярної вірусології та фармакології. На сучасному етапі розвитку науки важливе місце посідає дослідження і розуміння молекулярних механізмів протівірусної дії, що наразі є актуальним для фітофармацевтичних лікарських засобів. На жаль, механізми їх специфічної активності здебільшого залишаються малодослідженими. Однією із перспективних груп біологічно активних речовин, які мають опосередковану протівірусну активність, є флавоноїди. Дисертаційна робота **Архипової Марини Андріївни** пов'язана з теоретичним обґрунтуванням і практичним розв'язанням актуальної проблеми дослідження протівірусних властивостей фітофармацевтичних лікарських засобів, їх активних фармацевтичних інгредієнтів та встановлення механізмів антивірусної дії.

Вірусна природа у структурі інфекційних захворювань залишається домінуючою. Про останнє свідчать пандемія COVID-19, епідемії грипу, ВІЛ-інфекції, гепатитів тощо. Оскільки багато вірусів набувають стійкість до існуючих антивірусних препаратів, пошук нових протівірусних засобів стає важливим і актуальним. Наразі доведеними є протівірусні властивості низки флавоноїдів, зокрема їх здатність до інгібування реплікації вірусів та модулювання імунної відповіді. Розуміння молекулярних механізмів, за допомогою яких флавоноїди впливають на вірусну інфекцію, дозволить розробити нові методи та засоби лікування, збільшити ефективність імунотерапії та зменшити ризик виникнення резистентності вірусів до лікарських засобів. Такий підхід відкриває перспективи для розробки інноваційних протівірусних стратегій лікування захворювань.

Оцінка обґрунтованості наукових результатів дисертації, їх достовірності та новизни. Дисертація **Архипової Марини Андріївни** є завершеною науковою роботою, що містить всі необхідні структурні елементи від обґрунтування актуальності та стратегії дослідження, до аналізу отриманих результатів та висновків. Частини дисертаційної роботи викладені послідовно та логічно зв'язані між собою. Наведено обґрунтування для вибору кожного

методу дослідження, всі експериментальні дані супроводжуються відповідним аналізом. Експериментальні результати було опрацьовано з використанням загально прийнятих методів статистичної обробки даних.

Достовірність наукових результатів забезпечується шляхом використання стандартних сучасних методів досліджень та протоколів, а також внутрішньої перевірки і повторності експериментів. Дисертантом використано сучасні вірусологічні, молекулярно-біологічні та молекулярно-генетичні методи досліджень. Окремо варто відзначити застосування у роботі прийомів молекулярного докінгу як інструменту визначення мішеней речовин флавоноїдної природи. Достовірність отриманих даних додатково підтверджується використанням широкого спектру моделей вірусних інфекцій (як *in vitro*, так й *in vivo*).

Обґрунтованість дизайну дисертаційного дослідження як такого підтверджується детальним аналізом результатів, що базуються на відомих принципах молекулярної біології та фармакології, що робить їх значимими для подальших досліджень в галузі боротьби з вірусними захворюваннями.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження полягає в наступному: вперше були виявленні протівірусні активності флавоноїдвмісної фітокомпозиції на основі зазначених лікарських рослин відносно таких вірусів, як простий герпес I та II типів, вірус трансмісивного гастроентериту свиней, вірус гепатиту C та вірус папіломи людини. Деякі механізми, що підтримують протівірусну активність фітопрепарату, також виявлені вперше, включаючи індукцію інтерферону, пригнічення експресії вірусних генів, інгібування синтезу РНК та ДНК, вплив на експресію генів рецепторів Nrf2 та HER-2, а також апоптозмоделюючу активність.

Отримано наукові дані, щодо спектру та характеру протівірусної активності фітокомпозиції, які відкривають додаткові можливості щодо створення нових та вдосконалення існуючих лікарських засобів.. Результати дисертаційної роботи доповнюють науково-методичні основи доклінічного вивчення специфічної активності комплексних рослинних препаратів, в першу чергу, за рахунок комплексного використання методів *in vitro*, *in vivo* та *in silico*.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у освітній процес на кафедрі трансляційної медичної біоінженерії КПІ ім. Ігоря Сікорського.

Таким чином можна зробити висновок, що обґрунтованість наукових результатів, їх достовірність та новизна не викликають сумнівів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукові дослідження були виконані здобувачем на кафедрі трансляційної медичної біоінженерії КПІ ім. Ігоря Сікорського в рамках НДР «Розробка інноваційних

біомедичних технологій та продуктів для діагностики та лікування патологій людини» (державний реєстраційний номер 0119U103789) та в лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського» НАМН України в рамках НДР «Клініко-епідеміологічна характеристика, лікування і профілактика COVID-19» (державний реєстраційний номер 0120U101911), «Визначення ролі рецепторів епідермального фактору росту при деяких вірусних інфекціях (COVID-19, гепатит С, герпетична інфекція)» (державний реєстраційний номер 0121U000202).

Оцінка змісту дисертації, її завершеність та дотримання принципів академічної доброчесності. За своїм змістом дисертаційна робота здобувача **Архипової Марини Андріївни** повністю відповідає Стандарту вищої освіти зі спеціальності 091 – Біологія та напрямкам досліджень відповідно до освітньої програми «Прикладна біологія». Дисертаційна робота є завершеною науковою працею.

Розглянувши звіт подібності за результатами перевірки дисертаційної роботи на текстові співпадиння, можна зробити висновок, що дисертаційна робота **Архипової Марини Андріївни** є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить елементів фальсифікації, компіляції, фабрикації, плагіату та запозичень. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів мають належні посилання на відповідне джерело.

Мова та стиль викладення результатів дослідження відповідають науковим стандартам і характеризуються доступністю для спеціалістів у відповідній галузі. В дисертації чітко виокремлені розділи, що послідовно розглядають теоретичні аспекти, матеріали та методи, дослідження антивірусної активності, механізми противірусної дії та узагальнення результатів. Використання загальноприйнятої термінології сприяє зрозумілому сприйняттю тексту, а стиль мовлення є науково-об'єктивним і точним. Дослідницький підхід підтримується ретельним описом матеріалів, методів та отриманих результатів, що робить дисертацію корисною для подальших досліджень у галузі антивірусної терапії.

Дисертація складається з вступу, 5 розділів, висновків, списку літератури та додатків. . Дисертація містить 45 рисунки, 27 таблиць, два додатки. Загальний обсяг дисертації 174 сторінки.

В розділі «Вступ» описано постановку проблеми, визначення мети та завдань дослідження, а також обґрунтування актуальності теми. Він викладений доступно та лаконічно, зазначаючи основні питання, які будуть досліджено далі.

Розділ 1 «Огляд літератури» включає систематизоване оглядове дослідження з актуальних джерел, де висвітлено основні концепції, теорії та

результати попередніх робіт у галузі. Здобувач структурує інформацію за ключовими темами та підходами, що сприяє розумінню контексту та наявності підґрунтя для подальшого дослідження.

Розділ 2 «Матеріали та методи» детально описує використані матеріали, методи та експериментальні процедури. Чітко визначено протоколи та методи дослідження, що дозволяє іншим науковцям повторити експерименти і перевірити отримані результати.

Розділ 3 «Дослідження антивірусної активності фітопрепарату» містить результати дослідження, спрямовані на оцінку антивірусної активності фітопрепарату в різних умовах та на різних моделях вірусів. Результати представлені систематично та детально.

В розділі 4 «Механізми противірусної дії фітопрепарату» описано молекулярні механізми дії фітопрепарату на рівні клітинних процесів. Цей розділ містить докладний аналіз результатів експериментів та їх інтерпретацію, що дозволяє зрозуміти, як саме діють активні компоненти фітопрепарату на віруси.

Розділ 5 «Аналіз та узагальнення результатів» та «Висновки» включають узагальнення отриманих результатів, їх порівняння з попередніми дослідженнями та формулювання висновків, які відповідають на завдання, поставлені на початку роботи.

Дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог наказу МОН України від 12 січня 2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації». Дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог наказу МОН України від 12 січня 2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

Оприлюднення результатів дисертаційної роботи. Наукові результати дисертації висвітлено у 21 науковій публікації здобувача, серед яких: 4 статті у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України; 3 статті у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus, з яких 1 стаття у виданні, віднесеному до другого квартилю (Q2) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports. Також результати дисертації було апробовано на 14 наукових фахових конференціях.

Принципи академічної доброчесності дотримано; немає згадок про будь-які порушення етичних стандартів у публікаціях здобувача. Результати дисертації було представлено на наукових фахових конференціях, що є важливим кроком для перевірки та підтвердження достовірності отриманих результатів ширшою науковою громадськістю. Дослідження пройшли

біоетичну експертизу, про що свідчать відповідні матеріали атестаційної справи.

Таким чином, наукові результати дисертаційної роботи повністю висвітлено у наукових публікаціях здобувача.

Недоліки та зауваження до дисертаційної роботи. Опонент не має принципових зауважень до дисертаційної роботи, але має низку коментарів та запитань, які виникли під час наукової експертизи.

1. В огляді літератури майже не приділено уваги методам та моделям, які використовуються у молекулярній вірусології, зокрема в контексті дослідження вірусів та групи біологічно активних сполук. Заглиблення у такого роду проблеми було би доцільним з огляду на дизайн наукової роботи.

2. Для визначення цитотоксичності флавоноїдів та фітокомпозиції одночасно використано два підходи (методи) – оцінка життєздатності у культурі клітин (перещеплювані культури клітин фібробластів нирки хом'яка, нирки ембріона свині та карциноми шийки матки людини) та МТТ-тест. Порівнявши та співставивши результати відповідних експериментів який один із методів доцільно було б обрати та чому?

3. У дослідження цитотоксичності та специфічної противірусної активності використано широкий спектр форм випуску фітокомпозиції (спиртова настоянка лікарської рослинної сировини, екстракт та капсульна маса на його основі). Чим обумовлений такий вибір предметів дослідження?

4. Чому вірусний матеріал зберігали за -70°C , а не в рідкому азоті і які кріопротектори при цьому використовували?

5. Чому в дослідженнях концентрація СР в спиртовому розчині була вдвічі більшою ніж концентрація СР у фітовмісних комплексах.

6. Дисертанткою використано широкий спектр моделей вірусних інфекцій (простий герпес 1 та 2 типів, вірусний гепатит С, папіломавірусна інфекція, коронавірус свиней) у форматах *in vitro* та/або *in vivo*. Разом із тим, якщо простежити дизайн дослідження для кожного вірусу, то вони помітно відрізняються. Чим обумовлено різний підхід до специфіки дослідження противірусних властивостей вірусів?

Зазначаю, що дисертаційна робота не позбавлена незначних недоліків синтаксичного та пунктуаційного характеру, зокрема лабораторного жаргону та подекуди невинуватеного використання англійських термінів та скорочень. Разом із тим, такого роду технічні помилки мають поодинокий характер.

Висловлені зауваження не є визначальними і не зменшують загальну наукову новизну та практичну значимість результатів та не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Висновок про дисертаційну роботу. Вважаю, що дисертаційна робота здобувача ступеня доктора філософії **Архипової Марини Андріївни** на тему «Вивчення молекулярних механізмів противірусної активності флавоноїдів» виконана на високому науковому рівні, не порушує принципів академічної доброчесності та є закінченим науковим дослідженням, сукупність теоретичних та практичних результатів якого розв'язує наукове завдання, що має істотне значення для біології. Дисертаційна робота за актуальністю, практичною цінністю та науковою новизною повністю відповідає вимогам чинного законодавства України, що передбачені в п. 6 – 9 «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.

Здобувач **Архипова Марина Андріївна** заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 09 – Біологія за спеціальністю 091 – Біологія.

Офіційний опонент:

Заступник директора з наукової роботи
ДУ «Інститут харчової біотехнології
та геноміки НАН України»,
доктор біологічних наук,
старший науковий співробітник



Сергій ШУЛЬГА

