

## **РЕЦЕНЗІЯ**

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.**

Вивчення молекулярних механізмів протівірусної активності флавоноїдів є актуальним у зв'язку з появою стійких штамів інфекційних агентів, які стали невразливими до існуючих ліків, та з'явленням нових інфекційних хвороб з високою контагіозністю та летальністю. Існуючі антивірусні засоби мають обмежений спектр дії, що нерідко не забезпечує ефективного захисту. Враховуючи перехід від парадигми монотерапії до концепції поліфармакології, розробка нових антивірусних засобів, зокрема на основі флавоноїдів, є перспективним напрямком досліджень. Використання принципів поліфармакології може сприяти знаходженню ефективних структур лігандів, що мають потенцій для створення антивірусних препаратів з широким спектром дії. Рослинні антивірусні препарати, що містять флавоноїди, мають унікальний хімічний склад, що дозволяє поєднувати декілька фармакологічних властивостей. Дослідження молекулярних механізмів протівірусної активності флавоноїдів відображає важливість їхнього використання в якості мультитаргетних засобів хіміотерапії вірусних захворювань.

### **Оцінка обґрунтованості наукових результатів дисертації, їх достовірності та новизни.**

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження полягає в наступному:

- Доведено значні протівірусні властивості флавоноїдвмісної фітокомпозиції на основі лікарських рослин, яка ефективно діє проти різних вірусів, включаючи вірус простого герпесу I та II типів, вірус трансмісивного гастроентериту свиней, вірус гепатиту C та папіломавірусу людини 18 типу в умовах *in vitro* та *in vivo*.

- Встановлено нові молекулярні механізми протівірусної дії флавоноїдвмісної фітокомпозиції, зокрема її вплив на синтез РНК та ДНК вірусів, індукцію інтерферону- $\alpha$  та зміни в клітинному циклі і апоптозі інфікованих клітин.

- Виявлено нові мішені взаємодії фітопрепарату з вірусами герпесу, коронавірусу та папіломавірусу, що відкриває можливості для розробки нових протівірусних препаратів.

- Досліджено нові молекулярні механізми впливу фітопрепарату на патогенез вірусних інфекцій, що може сприяти розвитку нових терапевтичних стратегій та розробці ефективних противірусних засобів.

Наукові дослідження були проведені в рамках науково-дослідних робіт в КПІ ім. Ігоря Сікорського та в лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського» НАМН України - наукових установах з високим рівнем експертизи та обладнанням, що забезпечує їх високу обґрунтованість та достовірність.

Отже, в дисертаційній роботі поставлені наукові завдання: проаналізувати сучасний стан розробки противірусних фітопрепаратів та вивчити їх фармакологічні та молекулярно-біологічні властивості; визначити цитотоксичність флавоноїдвмісної фітокомпозиції на основі певних лікарських рослин; дослідити противірусну активність фітопрепарату проти різних вірусів; визначити молекулярні механізми противірусної активності, включаючи специфічні взаємодії з вірусними рецепторами; та дослідити вплив фітопрепарату на віруссpezifічні механізми патогенезу *in vitro*, виконано повністю, здобувач повною мірою оволодів методологією наукової діяльності.

### **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 і свідчить про наявність особистого внеску здобувача у науковий напрям «Біологія».

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.**

Дисертаційна робота написана українською мовою в науковому стилі, складається з вступу, 5 розділів, висновків, а також посилання на літературу з 172 джерел та додатків, викладена на 174 сторінках, містить 27 таблиць та 45 рисунків, що забезпечує наукову акуратність та відповідність академічним стандартам.

**Вступ** відображає ключові аспекти дослідження, такі як актуальність теми, мета, об'єкт і предмет дослідження. в цьому розділі визначені проблеми, які досліджуються, і їхня важливість для науки і практики.

У **розділі 1** “Огляд літератури” дисертантка систематизувала існуючі знання в галузі, що стосується флавоноїдів та їхньої антивірусної дії, навела огляд попередніх досліджень, що підтримує актуальність її роботи. Розділ складається з трьох підрозділів, в яких систематизовані дані про хімічну структуру та класифікацію флавоноїдів, а також представлені приклади їхньої біологічної активності; детально аналізуються біологічно активні флавоноїдні інгредієнти та їх механізми дії; описуються молекулярні мішені антивірусної дії флавоноїдів в процесі репродукції вірусів, такі як рецептор епідермального фактора росту, фактор транскрипції Nrf2, апоптоз індукованих вірусом клітин.

**Розділ 2** “Матеріали і методи дослідження” показує глибокий рівень аналізу та використання вірусологічних, молекулярно-біологічних методів дослідження. Цей розділ детально описує всі матеріали, методи та техніки, які використовувалися в дослідженні.

У **розділі 3** “Дослідження антивірусної активності фітопрепарату” здобувач представляє результати своїх експериментів щодо антивірусної активності фітопрепарату, визначена цитотоксичність фітопрепарату у трьох різних лікарських формах, ефективна концентрація по відношенню до чотирьох різних ДНК та РНК вірусів, завдяки розрахованому значенню індексу селективності фітопрепарату для всіх вірусів - результати подані в об'єктивній формі.

**Розділ 4** “Механізми противірусної дії фітопрепарату та його флавоноїдних компонентів” демонструє оригінальні дослідження дисертантки та високий рівень наукової аргументації. У розділі показано, що фітопрепарат блокує синтез РНК в системі транскрипції РНКП T7 *in vitro* та інгібує експресію гена GAPDH, що свідчить про його інгібуючий вплив на синтез ДНК. Встановлено інтерферогенну активність фітопрепарату *in vivo* за рахунок індукції інтерферону- $\alpha$ . Виявлено зниження вмісту апоптотичних клітин та нормалізацію розподілу клітин за фазами клітинного циклу в результаті впливу фітопрепарату на клітини. Виявлено мішені взаємодії фітопрепарату з вірусами простого герпесу I типу, трансмісивного гастроентериту свиней та папіломавірусу людини. Визначено деякі молекулярні механізми впливу фітопрепарату на патогенез вірусних інфекцій, а саме експресію генів транскрипційного фактору Nrf2 та рецептора епідермального фактора росту HER-2 за різних вірусних інфекцій *in vitro*. Завдяки методу молекулярного докінгу, аспірантці вдалося вивчити вплив фітопрепарату на конкретні ферментні мішені вірусів *in silico*, що є важливим кроком у розумінні механізмів антивірусної дії. Розкриття механізмів дії фітопрепарату на молекулярному рівні свідчить про антивірусну активність фітопрепарату на рівні транскрипції і трансляції.

У розділі 5 дисертації було проведено аналіз та узагальнення результатів досліджень, здійснених здобувачем. На основі наукових публікацій та власних досліджень здобувача, а також співавторів, було проведено порівняльний аналіз з існуючими дослідженнями та висунуті висновки щодо важливості та значущості отриманих результатів для клінічної практики та наукової спільноти.

Розділ дисертації “**Висновки**” представляє собою підсумковий виклад чотирьох основних результатів дослідження та їхню інтерпретацію з урахуванням поставлених наукових завдань.

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 висвітлені у 21 науковій публікації здобувача, серед яких: 4 статті у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України; 5 статей у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus, з яких 1 стаття у виданні, віднесеному до першого — третього квартилів (Q1—Q3) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports.

Також результати дисертації були апробовані на 14 наукових фахових конференціях.

Зважаючи на джерела, з яких надані дані, можна визначити загальний рівень наукових публікацій здобувача М.А. Архипової як високий. Більшість її публікацій опубліковані в наукових журналах, індексованих у базі Scopus, квартиль, до якого відносяться ці журнали, коливається від Q2 до Q4. Таким чином, її дослідження вважаються відносно високо ранжованими в галузі біології, медицини та фармакології.

Дисертаційні дослідження пройшли біоетичну експертизу, результатом якої є висновок Комітету з медичної етики та деонтології ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» під номером АЕС/25/2021.

Таким чином, наукові результати описані в дисертаційній роботі повністю висвітлені у наукових публікаціях здобувача.

### **Недоліки та зауваження до дисертаційної роботи.**

До дисертаційної роботи значних зауважень виявлено не було. На мою думку, бажано додати короткі висновки після кожного розділу.

В розділі “Аналіз та узагальнення результатів” приділено мало уваги антивірусній дії фітопрепарату на вірус гепатиту С.

Вважаю, що було б доцільним таблиці 4.8 та 4.9 “Рівень мРНК Nrf2 у варіантах клітинних культур” навести у вигляді графіків.

Виникло запитання до підрозділу 4.4: чому для дослідження визначення вмісту апоптотичних клітин та розподіл за фазами клітинного циклу Ви брали клітини Jurkat?

Вважаю, що висловлені зауваження не є визначальними і не зменшують загальну наукову новизну та практичну значимість результатів та не впливають на 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.

### **Рецензент:**

доцент кафедри ТМБ  
КПІ імені Ігоря Сікорського,  
к.б.н., ст.н.сп.



« 20 » травня 2024 року

