Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U001658

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 22-04-2024

Статус: Наказ про видачу диплома

Реквізити наказу МОН / наказу закладу: № НСВС/53/24 від 27.06.2024

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Архипова Марина Андріївна
2. Maryna A. Arkhypova

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія

Галузь / галузі знань: біологія

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Прикладна біологія

Дата захисту: 07-06-2024

Спеціальність за освітою: Промислова біотехнологія

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 26.002.156; ID 5413

Повне найменування юридичної особи: Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського"

Код за ЄДРПОУ: 02070921

Місцезнаходження: проспект Берестейський, буд. 37, Київ, 03056, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського"

Код за ЄДРПОУ: 02070921

Місцезнаходження: проспект Берестейський, буд. 37, Київ, 03056, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.23.39, 34.15, 34.25, 34.47.15

Тема дисертації:

1. Вивчення молекулярних механізмів противірусної активності флавоноїдів
2. Study of molecular mechanisms of antiviral activity of flavonoids

Реферат:

1. У дисертаційній роботі представлені результати дослідження противірусних властивостей комплексного фітопрепарату та його активних фармакологічних інгредієнтів, встановлення механізмів його антивірусної дії. Однією з основних задач сучасної фармації є пошук нових лікарських препаратів на основі рослинних компонентів. Серед таких рослинних речовин флавоноїди є перспективним джерелом біологічно активних сполук з широким спектром дії, зокрема з противірусними властивостями. Молекулярні механізми їхньої противірусної дії, головним чином, полягають у блокуванні ферментів, що беруть участь у реплікації вірусів, таких як нейрамінідаза, протеаза і ДНК/РНК-полімераза, а також у модифікації вірусних білків. Комбінування різних флавоноїдів або їх поєднання з синтетичними противірусними препаратами може збільшити їхню ефективність в боротьбі з вірусами. Стратегії доставки ліків, що базуються на флавоноїдах,

значно покращують їхню біодоступність. Поява нових вірусних інфекцій з високою вірулентністю та пандемічним поширенням підкреслює необхідність розробки нових противірусних засобів, серед яких флавоноїдні речовини виявляються перспективними. Оцінка противірусної активності коктейлю флавоноїдів може бути корисною для профілактики вірусних інфекцій та покращення сучасної противірусної терапії. Одним з таких комплексних лікарських препаратів рослинного походження є фітопрепарат на основі лікарських рослин Filipendula vulgaris, Petroselinum crispum, Apium graveolens, Galium verum, Linaria vulgaris, Calendula officinalis. Слід зазначити, що лікарські рослини, що складають основу фітопрепарату, містять низку біологічно активних речовин флавоноїдної природи. Тому актуальним є проведення дослідження антивірусної активності та молекулярних механізмів противірусної активності фітопрепарату та його активних фармацевтичних інгредієнтів. Спиртовий розчин фітопрепарату є активним інгібітором реплікації вірусів простого герпесу 1 та 2 типів з індексом селективності 178 для ВПГ-1, 89 для ВПГ-2; 110 для та коронавірусу трансмісивного гастроентериту свиней, 320 для моделі вірусу гепатиту С та 31 для вірусу папіломи людини. Ефективні концентрації фітопрепарату у формі спиртового розчину (EC50) за концентрацією поліфенольних сполук становили: 0,31 мкг/мл для ВПГ-1 та вірусу гепатиту С; 0,63 мкг/мл для ВПГ-2 та коронавірусу ТГС; 62,5 мкг/мл для вірусу папіломи людини, що характеризує фітопрепарат у формі спиртового розчину як перспективний антивірусний препарат. Для фітопрепарату у формі екстракту та капсул значення індексу селективності дорівнювало 500 для вірусу простого герпесу 1 та 2 типів, при ефективній концентрації 0,125 мкг/мл, що характеризує його як активний антигерпетичний препарат. А на моделі коронавірусу ТГС індекс селективності становив 125 для екстракту, 250 для капсульної маси, при ефективній концентрації 0,63 мкг/мл. При дослідженні фітопрепарату у формі екстракту та капсул на моделі продукуючої вірус папіломи людини культурі клітин HeLa значення ефективної концентрації були 2 мкг/мл, індексу селективності – 31. Отримані результати вказують на більш активну антивірусну дію фітопрепарату у формі екстракту і капсул, ніж фітопрепарату у формі спиртового розчину. В результаті експериментальних досліджень доведено ефективність фітопрепарату в лікуванні генітального герпесу. На моделі генітального герпесу морських свинок показано, що фітопрепарат при комбінованому режимі (per os + аплікація) відстрочує появу перших симптомів і скорочує час перебігу захворювання. Індекс ефективності лікувальної дії фітопрепарату на рівні протигерпетичного препарату ацикловіру. Було доведено, що антивірусна активність препарату реалізується за рахунок молекулярних механізмів, таких як інгібування РНК- та ДНК-синтезу, індукції інтерферону, апоптозмоделюючої активності, інгібіції генів ВПГ-1 та коронавірусу ТГС, а також моделювання експресії генів Nrf2 та HER-2. Отримані та проаналізовані результати вказують на перспективність подальших досліджень фітопрепарату в якості протигерпетичного, протикоронавірусного та протипапіломавірусного препарату з полімішеневим механізмом антивірусної дії.

2. The dissertation presents the results of the study of the antiviral properties of the complex phytopreparation and its active pharmacological ingredients, establishing the mechanisms of its antiviral action. One of the main tasks of modern pharmacy is the search for new medicines based on plant components. Among such plant substances, flavonoids are a promising source of biologically active compounds with a wide spectrum of action, in particular with antiviral properties. The primary molecular mechanisms behind their antiviral effects primarily involve hindering enzymes crucial for virus replication, such as proteases, neuraminidase, RNA/DNA polymerases. Additionally, they contribute to altering various viral proteins. Combining different flavonoids or combining them with synthetic antiviral drugs can increase their effectiveness in fighting viruses. Drug delivery strategies based on flavonoids significantly improve their bioavailability. The emergence of new viral infections with high virulence and pandemic distribution emphasizes the need to develop new antiviral agents, among which flavonoid substances are promising. Evaluation of the antiviral activity of a cocktail of flavonoids may be useful for the prevention of viral infections and the improvement of current antiviral therapy. One of such complex medicinal preparations of plant origin is a phytopreparation based on medicinal plants Filipendula vulgaris, Petroselinum crispum, Apium graveolens, Galium verum, Linaria vulgaris, Calendula officinalis. It should be noted that the medicinal plants that make up the basis of the phytopreparation contain a number of biologically active substances of flavonoid nature. Therefore, it is relevant to conduct a study of the antiviral activity and molecular mechanisms of the antiviral

activity of the phytopreparation and its active pharmaceutical ingredients. The alcoholic solution of the phytopreparation is an active inhibitor of the replication of herpes simplex virus types 1 and 2 and TGS coronavirus with a selectivity index of 178 for HSV-1, 89 for HSV-2, 110 for TGS coronavirus, 320 for hepatitis C and 31 for human papillomavirus. The effective concentrations of the phytopreparation in the form of an alcoholic solution (EC50) according to the concentration of polyphenolic compounds were: 0.31 μg/ml for HSV-1 and HCV; 0.63 μg/ml for HSV-2 and TGS coronavirus, 62.5 μg/ml for HPV, which characterizes the phytopreparation in the form of an alcoholic solution as promising an antiviral drug. For the phytopreparation in the form of extract and capsules, the value of the selectivity index was equal to 500 for herpes simplex virus types 1 and 2, at an effective concentration of 0.125 μg/ml, which characterizes it as an active antiherpetic drug. And on the TGS coronavirus model, the selectivity index was 125 for the extract, 250 for the capsule mass, at an effective concentration of 0.63 μg/ml. When studying the phytopreparation in the form of extract and capsules on the model of the human papilloma virus-producing HeLa cell culture, the values of the effective concentration were 2 μg/ml, the selectivity index was 31. The obtained results indicate a more active antiviral effect of the phytopreparation in the form of extract and capsules than the phytopreparation in the form of alcohol solution. As a result of experimental studies, the effectiveness of the phytopreparation in the treatment of genital herpes has been proven. On the model of genital herpes of guinea pigs, it is shown that the phytopreparation in the combined mode (per os + application) delays the appearance of the first symptoms and shortens the course of the disease. The index of effectiveness of the medicinal effect of the phytopreparation is at the level of the antiherpetic drug acyclovir. It was proven that the antiviral activity of the phytopreparation is realized due to molecular mechanisms, such as inhibition of RNA and DNA synthesis, induction of interferon, apoptosis-modulating activity, inhibition of HSV-1 and TGS coronavirus genes, as well as modeling of Nrf2 and HER-2 gene expression. The obtained and analyzed results indicate the prospects of further research of the phytopreparation as an anti-herpetic, anti-coronavirus and anti-papilloma virus drug with a multi-target mechanism of antiviral action.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Не застосовується

Підсумки дослідження: Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

Публікації:

- 1) Galkin A, Arkhypova M, Starosyla D, Deriabin O, Vasylchenko O, Rybalko S, Golembiovska, O. Antiviral activity of original flavonoids-containing phytopreparation against human alphaherpesvirus 2, hepatitis C surrogate virus and transmissible gastroenteritis coronavirus. Farmacia. 2023 Oct 26;71(5):991–1000.
- 2) Golembiovska OI, Arkhypova MA, Lutsenko TM, Galkin OY. Analysis of the current state of development of antiviral herbal remedies in Ukraine and the world. Fitoterapia. 2021;(4):25-30.
- 3) Arkhypova, M., Deriabin, O., Trokhymchuk, T., Starosyla, D., Atamaniuk, V., Zavelevich, M., Vialykh, Z., Rybalko, S., & Galkin, A. (2023). The Influence of Flavonoid Compositions on Nrf2 Transcription Factor Expression in Case of Infections Triggered by Influenza A Virus and Transmissible Gastroenteritis Coronavirus. Innovative Biosystems and Bioengineering, 7(4), 48–56.
- 4) Архипова М. Фармакотерапевтичний дизайн комплексного рослинного препарату з поліфункціональною дією (огляд літератури). Fitoterapia. 2023;(3):83-94.
- 5) Arkhypova, M., Palchykovska, L., Platonov, M., Zavelevich, M., Deriabin, O., Atamaniuk, V., Starosyla, D., & Rybalko, S. (2024). Inhibition of Influenza Virus Reproduction by Active Components of «Proteflazidum» Flavonoid Composition: Putative Molecular Targets of Interaction. Mikrobiolohichnyi Zhurnal, 86(1), 26-38.

- 7) Дерябін О, Рибалко С, Деревянко С, Архипова М, Головко А. Розробка засобів молекулярно-генетичної індикації коронавірусу трансмісивного гастроентериту свиней. у: Актуальні питання біотехнології, екології та природокористування; 27 квіт.-28 квіт. 2023; Харків, Україна. Харків: ДБТУ; 2023. с. 82-5.
- 8) Дерябін ОМ, Архипова МА, Рибалко СЛ, Трохимчук ТЮ, Атаманюк ВП, Галкін ОЮ. Вплив флавоноїдовмісних препаратів на генетичний профіль вірусу герпесу: аналіз експресії генів полімерази, глікопротеїну М та тимідинкінази вірусу простого герпесу 1 типу. У: «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біобезпека»; 12-13 жовт. 2023; Київ, Україна. Київ: Превентивна медицина. Теорія і практика. №4 (4); 2023. с. 47.
- 9) Лагута ІВ, Ставинська ОМ, Кузема ПО, Аніщенко ВМ, Іванніков РВ, Salmeron AL, Рибалко СЛ, Архипова МА, Старосила ДБ, Дерябін ОМ. Склад, антиоксидантна та противірусна активність рослинного екстракту Anoectochilus Roxburghii (Wall.) Lindl. У: Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи; 19 квіт. 2023; Житомір, Україна. Житомір: ПП «Євро-Волинь»; 2023. с. 173-5.
- 10) Дерябін О, Архипова М, Трохимчук Т, Атаманюк В, Завелевич М, Рибалко С, Пальчиковська Л, Порва Ю, Галкін О. Моделювання папіломавірусної інфекції in vitro та дослідження впливу флавоноїдних препаратів на репродукцію вірусу папіломи людини. У: Біотехнологія та її роль в забезпеченні здоров'я людей та тварин; 20 груд. 2023; Київ, Україна. Ніжин: ФОП Лисенко М.М.; 2023. с. 54-5.
- 11) Завелевич М, Фільченков О, Старосила Д, Архипова М, Рибалко С. Моделювання вірусної інфекції на клітинах Jurkat лімфобластного лейкозу людини. У: Біотехнологія і її роль в забезпеченні здоров`я людей та тварин; 20 груд. 2023; Київ, Україна. Ніжин: ФОП Лисенко М.М.; 2023. с. 125-6.
- 12) Архипова МА, Дерябін ОМ, Трохимчук ТЮ, Старосила ДБ, Атаманюк ВП, Завелевич МП, Рибалко СЛ. Вплив флавоноїдних препаратів Протефлазід і Протойл на експресію гена транскрипційного фактора Nrf2 при вірусних інфекціях. У: Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека; 12 жовт. 2022; Київ, Україна. Київ: Заславський О.Ю.; 2022. с. 65.
- 13) Архипова МА, Старосила ДБ, Атаманюк ВП, Луценко ТМ, Пальчиковська ЛІ, Платонов МО, Завелевич МП, Рибалко СЛ. Вивчення молекулярно-біологічних механизмів антивірусної дії препарату Протефлазид та його складових: екстрактів щучника дернистого та війника наземного. У: Хімія природних сполук; 27-28 жовт. 2022; Тернопіль, Україна. Тернопіль: ТНМУ; 2022. с. 180.
- 14) Arkhypova M, Atamaniuk V, Deryabin O, Starosyla D, Zavelevich M, Loring Salmeron A, Trokhymchuk T, Masyk M, Rybalko S. Effects of flavonoid composition Proteflazid on expression of Nrf2 transcription factor in setting of viral infection. У: Microbiology and immunology – the development outlook in the 21st century; 22-23 верес. 2022; Kyiv, Ukraine. Kyiv; 2022. с. 26.
- 15) Kordium V, Rybalko S, Dibrova V, Starosyla D, Shuvalova N, Toporova O, Pokholenko I, Dibrova Y, Arkhypova M, Khominska M. Administration of human umbilical cord MSCs changes the course of virus-induced pneumonia in mice. У: Tissue engineering and regenerative medicine international society conference (TERMIS); 28 черв.-1 лип. 2022; Krakow, Poland. Krakow: TERMIS; 2022.
- 16) Arkhypova MA, Starosyla DB, Rybalko SL, Zadorozhna VI, Motronenko VV, Zavelevych MP, Lutsenko TM, Deryabin OM. Mechanisms of anti-virus action of bacillary biopolymers. У: Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція; 18 листоп. 2021; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2021. с. 14-5.
- 17) Архипова М, Галкін О, Луценко Т, Старосила Д, Рибалко С, Дерябін О, Васильченко О. Антивірусна активність та механізми антивірусної дії препарату Тазалок. У: Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека; 12-13 жовт. 2021; Київ, Україна. Київ: Заславський О.Ю.; 2021. с. 49.
- 18) Arkhypova MA, Starosyla DB, Rybalko SL, Lutsenko TM, Motronenko VV. In vitro antiviral activity of flavonoid-containing medicinal plants. У: Актуальні питання: «Здоров’я і довголіття – фундаментальні і клінічні дослідження, впровадження. Комплементарні методи як здоровий спосіб життя»; 22-23 жовт. 2021; Київ, Україна. Київ: Наукове видання; 2021. с. 59-60.

- 19) Lutsenko TM, Arkhypova MA, Starosyla DB, Rybalko SL, Motronenko VV. Antiviral and antibacterial activity of phytochemicals. У: Актуальні питання: «Здоров'я і довголіття – фундаментальні і клінічні дослідження, впровадження. Комплементарні методи як здоровий спосіб життя»; 22-23 жовт. 2021; Київ, Україна. Київ: Наукове видання; 2021.
- 20) Arkhypova MA, Zherebtsova EM, Atamanyuk VP. Features of the action of substances of the active pharmacological ingredient in the drug Proteflazid®. Prev Med Theory Pract. 2023;4(4):34-40. Доступно на: https://doi.org/10.61948/prevmed-2023-4-34
- 21) Golembiovska O., Arkhypova M., Galkin A. Current state of the antiviral herbal preparations development // Efficiency and safety issues of modern multi-component herbal medicines: Monograph / A. Galkin, N. Gorchakova, G.Zaychenko et al.; Editors: A. Galkin, N. Gorchakova. - Kyiv: Igor Sikorsky Kyiv polytechnic institute, Publ. house "Polytechnica"; 2024. - P. 127-133.

Наукова (науково-технічна) продукція: методи, теорії, гіпотези

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0119U103789 0120U101911 0120U105184 0121U000202

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Галкін Олександр Юрійович
2. Olexandr Galkin

Кваліфікація: д. б. н., професор, 03.00.20

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-5309-6099

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського"

Код за ЄДРПОУ: 02070921

Місцезнаходження: проспект Берестейський, буд. 37, Київ, 03056, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Рибалко Світлана Леонтіївна
2. Svetlana L. Rybalko

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 03.00.06

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-1913-1380

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 02011947

Місцезнаходження: вул. М. Амосова, буд. 5, Київ, 03038, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шульга Сергій Михайлович
2. Sergey Shulga

Кваліфікація: д. б. н., с.н.с., 03.00.20

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-1080-8583

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут харчової біотехнології та геноміки Національної академії наук України"

Код за ЄДРПОУ: 02128514

Місцезнаходження: вул. Байди-Вишневецького, буд. 2-а, Київ, 04123, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Дзюблик Ірина Володимирівна
2. Iryna V. Dziublyk

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 03.00.06

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-4320-8250

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Код за ЄДРПОУ: 01896702

Місцезнаходження: вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, 04112, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Поєдинок Наталія Леонідівна
2. Nataliia L. Poiedynok

Кваліфікація: д.б.н., с.н.с., 03.00.20

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-6942-2549

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського"

Код за ЄДРПОУ: 02070921

Місцезнаходження: проспект Берестейський, буд. 37, Київ, 03056, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Беспалова Олена Ярославівна
2. Olena Y. Bespalova

Кваліфікація: к.б.н., с.н.с., 03.00.09

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-1507-1445

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського"

Код за ЄДРПОУ: 02070921

Місцезнаходження: проспект Берестейський, буд. 37, Київ, 03056, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Тодосійчук Тетяна Сергіївна

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Тодосійчук Тетяна Сергіївна
Відповідальний за підготовку облікових документів	Архипова Марина Андріївна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна