

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, кандидата медичних наук, доцента ЗВО кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова **ФОМІНОЇ Надії Сергіївни** на дисертаційну роботу аспіранта кафедри мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова Настенка Володимира Борисовича **«Антимікробні властивості четвертинних солей арилоксиетокси діалкіл амонію в умовах експерименту»**, подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.147, що створена згідно до наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 88 від 30 травня 2025 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 10 від 29 травня 2025 року з правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 09 «Біологія», за спеціальністю 091 «Біологія».

1. Актуальність обраної теми дисертації

Антибіотикорезистентність сьогодні є глобальним викликом для суспільства, який зачіпає без перебільшення всі сфери, пов'язані із підтриманням здоров'я людини, тварин і екології. Прогресивне зростання резистентності збудників інфекцій, особливо серед лікарняних штамів та ізолятів із важкими фенотипами стійкості (MRSA, мультирезистентні *Candida* тощо), зумовлює необхідність пошуку нових молекулярних платформ для створення ефективних антимікробних агентів. Ця тенденція диктує вимагає перенести акцент з удосконалення існуючих антибіотиків та антисептиків на створення зовсім нових хімічних класів і модифікованих сполук із незвичним механізмом дії.

Дисертаційна робота Володимира Борисовича Настенка чітко вписується у це проблемне поле, адже її фокус – це синтез, вивчення та комплексна оцінка антимікробної дії нових четвертинних солей арилоксиетокси діалкіл амонію, що належать до малодослідженої, але перспективної групи сполук. Унікальність цієї

роботи полягає у масштабі поставленого завдання: автор не обмежується вузьким аналізом окремих речовин чи обраного патогену, а пропонує міждисциплінарний підхід, який охоплює одночасно органічний синтез, мікробіологічне тестування, фармакологічну оцінку й елементи токсикологічної перевірки. У дослідженні чітко відчутна актуальність, яка виходить далеко за межі рутинної лабораторної роботи. Проблематика, порушена у дисертації, має прямий зв'язок із завданнями сучасної біотехнології та молекулярної медицини, а також відповідає стратегічним напрямкам розвитку науки в Україні й світі (напрямок One Health, antimicrobial stewardship, глобальний план ВООЗ із боротьби з антибіотикорезистентністю).

Дисертаційна робота Настенка В.Б. безпосередньо відповідає цим сучасним викликам: результати можуть бути корисними не лише для медицини, а й для ветеринарії, харчової безпеки, а також сприяти формуванню національних та міжнародних політик у сфері протидії резистентності до антимікробних засобів. Такий багатогранний підхід дозволяє говорити про дисертацію як про наукову працю, що має перспективу реального практичного впровадження у міжгалузевому вимірі.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Науковий рівень представленої дисертації відповідає сучасним критеріям якості дослідницької роботи у сфері біології, зокрема медичної мікробіології та біохімії. Аналіз змісту дисертації свідчить про те, що автор не лише ознайомлений із найновішими тенденціями та досягненнями світової науки, а й здатен самостійно формувати нові ідеї, вибудовувати дослідницьку стратегію та критично оцінювати одержані результати.

Особливо відзначаю методологічну різноплановість роботи. Автор поєднав класичні та сучасні мікробіологічні підходи, детально описав синтез нових сполук, чітко аргументував вибір моделей для біологічного тестування та дотримався належних етичних процедур при роботі з біологічними агентами. Вибір об'єктів дослідження (грампозитивні бактерії, мікобактерії,

дріжджеподібні та плісняві гриби, амеби) демонструє системність мислення й орієнтацію на найбільш актуальні клінічні проблеми, зокрема подолання інфекцій, викликаних мультирезистентними штамми. Значну увагу автор приділив контролю достовірності та відтворюваності результатів, застосував коректну статистичну обробку даних, що надає ваги кожному з розділів роботи. Дисертант не обмежився простим описом ефектів, а й докладно аналізував можливі механізми дії нових сполук, що відображає глибину теоретичної підготовки.

Показником сформованості дисертанта як дослідника є і його публікаційна активність. За темою дисертації Володимиром Борисовичем опубліковано 15 наукових праць: 3 статті у фахових журналах України категорії Б; 1 стаття опублікована у фаховому виданні України, що включено до міжнародної наукометричної бази Web of Science; 1 стаття у не фаховому виданні України; 10 тез у матеріалах конференцій. Ці публікації свідчать не лише про наукову зрілість автора, а й про його активну інтеграцію у світову наукову спільноту. Загалом, науковий рівень дисертації дозволяє розглядати Настенка В.Б. як сформованого науковця, що володіє сучасним інструментарієм дослідження, здатен до багатоступеневого аналізу даних і належить до тієї категорії молодих фахівців, чия подальша діяльність може суттєво вплинути на розвиток біологічної науки в Україні.

3. Новизна представлених теоретичних та експериментальних результатів, повнота викладу в опублікованих працях

Оцінюючи дисертацію Володимира Борисовича Настенка, слід особливо підкреслити рівень і обсяг новизни представлених у ній результатів. Науковий пошук автора вирізняється системністю й оригінальністю – він не просто повторює вже відомі підходи, а розробляє і пропонує власний алгоритм скринінгу та оцінки біологічної дії нових сполук, фокусуючись на мало досліджених, але надзвичайно перспективних четвертинних солях арилоксиетокси діалкіл амонію.

До теоретичних новацій можна віднести визначення зв'язку між структурою радикалів у молекулі і специфікою антимікробної активності, а також оцінку потенціалу досліджених сполук щодо резистентних мікроорганізмів. Важливо, що здобувач не обмежується рамками класичних патогенів, а розглядає й нові моделі, зокрема мікобактерії, рідкісні та важковиліковні форми грибів роду *Candida*, а також вільноживучі амеби – що є актуальним із погляду сучасних викликів мікробіології та біобезпеки.

Усі етапи дослідження логічно взаємопов'язані, а результати одержані у різних експериментальних моделях доповнюють і підсилюють одне одного, що є свідченням не просто технічної новизни, а й концептуальної глибини наукової ідеї. Окремо заслуговує на увагу те, що автор не залишає без відповіді питання щодо безпеки нових сполук для еукаріотичних клітин – і це суттєво вирізняє роботу серед подібних досліджень.

Ступінь апробації та повнота викладу результатів також заслуговують окремої позитивної оцінки. Основні висновки й найбільш значущі експериментальні дані детально відображено у 15 наукових працях, підготовлених автором. Серед них – 1 стаття у фаховому науковому виданні України, що індексується у міжнародній наукометричній базі Web of Science; 3 статті у фахових виданнях України категорії Б; 1 стаття у науковому виданні; а також 9 тез доповідей, опублікованих у матеріалах науково-практичних конференцій різного рівня. Окремі результати дисертації були представлені на престижних наукових форумах, що сприяло їх публічному обговоренню, фаховому рецензуванню та незалежній експертизі у професійному середовищі..

4. Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Однією з сильних сторін дисертаційної роботи В.Б. Настенка є чітка відповідність усіх етапів дослідження заявленій тематиці, а також глибока наукова обґрунтованість кожного із зроблених висновків та рекомендацій.

Дослідницька стратегія автора вибудована так, що всі основні положення логічно впливають з попередньо визначених гіпотез і поставлених завдань. Від самого формулювання мети – комплексне вивчення антимікробних властивостей нових четвертинних солей арилоксиетокси діалкіл амонію – до реалізації кожного експериментального кроку спостерігається послідовність і продуманість.

Використані методи дослідження підібрані відповідно до сучасних стандартів наукової роботи: органічний синтез, методи визначення мінімальних інгібуючих концентрацій, time-kill-аналіз, дослідження постантибіотичного ефекту, а також оцінка токсичності на культурі еукаріотичних клітин – усе це дозволяє не лише емпірично підтвердити робочу гіпотезу, а й забезпечити широку валідність отриманих результатів. Важливо, що автор не обмежується лише кількісними даними, а й пропонує якісну інтерпретацію отриманих результатів, розкриваючи механізми дії сполук, їх потенціал для подолання антибіотикорезистентності.

Висновки та наукові положення, які сформульовані в дисертації, відповідають змісту проведених досліджень, структуровані логічно і не містять суперечностей із експериментальною частиною. Кожен підрозділ роботи підкріплений власними даними автора, що гарантує самостійність і автентичність виконаної роботи. Рекомендації щодо подальших шляхів дослідження та практичного впровадження отриманих результатів базуються не на декларативних заявах, а на детальному аналізі реальних переваг і обмежень синтезованих сполук. Додатковим свідченням наукової обґрунтованості є тісний зв'язок експериментальної частини дисертації із сучасною літературою та актуальними даними провідних міжнародних досліджень, що вказує на здатність автора орієнтуватися у глобальному науковому просторі та критично співвідносити власні результати з уже відомими підходами.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Аналізуючи роботу Володимира Борисовича Настенка, варто підкреслити системний та глибоко продуманий підхід до виконання поставленого наукового завдання. Дисертант чітко продемонстрував володіння як класичними, так і сучасними підходами до планування, організації та реалізації експериментальних досліджень у галузі біології та мікробіології. Вже на етапі постановки наукової проблеми простежується самостійність і наукова зрілість: тема обрана дисертантом особисто, а мета, гіпотези й конкретні завдання дослідження сформульовані з урахуванням як глобальних наукових тенденцій, так і реальних потреб сучасної біомедицини.

Автор самостійно здійснив інформаційно-патентний пошук, виявив та критично проаналізував релевантні джерела сучасної вітчизняної й зарубіжної літератури, що дозволило чітко окреслити «білі плями» у науковій картині проблеми та вибудувати адекватний науковий дизайн експерименту. При розробці та плануванні дослідження Настенко В.Б. впевнено оперував сучасними мікробіологічними методик (визначення МІК, time-kill assay, аналіз постантибіотичного ефекту), біостатистики й токсикології. Важливо, що дисертант не лише якісно організував лабораторну частину – зокрема, власноруч здійснював усі ключові етапи роботи з біологічними матеріалами: підготовку поживних середовищ, вирощування та підтримання колекцій штамів, тестування чутливості, інтерпретацію результатів, а також оцінку цитотоксичності сполук на культурі еукаріотичних клітин. Усі ці процедури проводились з дотриманням міжнародних етичних і методологічних стандартів, що особливо важливо при роботі з патогенними мікроорганізмами. Окремої уваги заслуговує етап обробки отриманих даних: автор самостійно виконав повний цикл статистичного аналізу, обравши сучасні, валідовані методи оцінки достовірності, відтворюваності та біологічної значущості результатів. Власноруч підготував усі розділи дисертаційної роботи, сформулював висновки, які можуть бути застосовані у подальших доклінічних і прикладних дослідженнях.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення дисертації полягає у суттєвому розширенні уявлень про хімічну модифікацію четвертинних амонієвих сполук та їхню антимікробну дію на сучасному рівні розвитку біологічної науки. Робота Настенка В.Б. дає змогу глибше зрозуміти зв'язок між структурними особливостями молекул арилоксиетокси діалкіл амонію та їх антимікробною активністю щодо різних груп патогенних мікроорганізмів. Дисертант обґрунтовує принципи добору найбільш перспективних похідних для подальшої розробки, аналізує специфіку впливу різних радикалів на спектр і силу антимікробної дії, а також показує можливість подолання антибіотикорезистентності через створення нових класів сполук.

Вагомість теоретичного внеску підтверджується не лише власними експериментальними даними, але й тим, що ці результати вже використовуються як частина навчального і науково-дослідного процесу на кафедрах мікробіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Буковинського Державного медичного університету, кафедри фармації Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Практичне значення дослідження полягає у створенні наукових засад для синтезу й первинної доклінічної оцінки нових антисептичних і протимікробних препаратів. Системний аналіз антимікробної активності, проведений дисертантом, дозволяє рекомендувати найбільш ефективні похідні для подальших етапів розробки та апробації – як у фундаментальній мікробіології, так і в лабораторній, клінічній, фармацевтичній практиці. Одержані результати можуть бути використані для вдосконалення протимікробних протоколів, зокрема для підвищення ефективності лікування або профілактики госпітальних інфекцій, інфекцій, а також для розробки нових антисептиків для використання у медицині, стоматології, ветеринарії.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертації доцільно використати для розробки та впровадження нових антисептичних і протимікробних засобів, зокрема у клінічній медицині, лабораторній практиці та фармацевтичній промисловості. Найбільш активні сполуки рекомендовано до подальших доклінічних і клінічних досліджень для оцінки їхньої безпеки й ефективності. Запропоновану методику скринінгу антимікробних агентів можна впроваджувати у роботу науково-дослідних лабораторій і фармацевтичних компаній. Одержані дані варто врахувати при розробці навчальних програм з мікробіології та фармакології. Рекомендовано також розширити спектр випробувань нових сполук у співпраці з виробниками лікарських засобів для подальшої комерціалізації результатів. Таким чином, результати дисертації мають значний потенціал для практичного впровадження у сфері біомедицини та суміжних галузях

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Порушень академічної доброчесності у дисертаційній роботі Настенка Володимира Борисовича не виявлено. Згідно з результатами перевірки тексту дисертації програмою «StrikePlagiarism», рівень оригінальності склав 96,26%. Зафіксовані незначні співпадіння стосуються цитування власних наукових публікацій, фахової термінології, посилань та загальновживаних наукових фраз, що не впливає на цілісність і самостійність авторської роботи. Таким чином, дисертація відповідає принципам академічної доброчесності й етичної наукової практики.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Настенка Володимира Борисовича на тему: «Антимікробні властивості четвертинних солей арилоксиетокси діалкіл амонію в умовах експерименту», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія», є завершеною самостійною науковою працею, в якій наведено нові, науково обґрунтовані результати власних

досліджень здобувача щодо вивчення антимікробної активності новітніх сполук стосовно широкого спектра патогенних мікроорганізмів, у тому числі резистентних ізолятів.

Проведене дослідження вирішує важливе науково-практичне завдання сучасної біології, оскільки поглиблює наукові уявлення про властивості і можливості застосування четвертинних солей арилоксиетокси діалкіл амонію для подолання проблеми антибіотикорезистентності та створення нових антимікробних засобів. Одержані результати мають істотне теоретичне й практичне значення, що підтверджено впровадженням у діяльність провідних навчальних і медичних закладів та відповідними документами.

За основними ознаками – актуальністю, новизною, науковою обґрунтованістю положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та прикладним значенням, а також відповідністю сучасним вимогам щодо структури й оформлення, дисертація Настенка В.Б. повністю відповідає Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 (зі змінами від 21 березня 2022 р. №341, від 19 травня 2023 р. №502 та від 3 травня 2024 р. №507), а також наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Автор дисертаційної роботи, Настенко Володимир Борисович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія» відповідно до встановлених вимог та критеріїв.

Рецензент

к. мед. н., доцент ЗВО

кафедри мікробіології

Вінницького національного медичного

університету ім. М.І. Пирогова

Надія ФОМІНА