

ВІДГУК

офіційного опонента кандидата медичних наук, доцента

Бобиря Віталія Васильовича на дисертаційну роботу

Свіжак Вероніки Костянтинівни « Антимікробна активність та перспективи використання в медицині нових 5-карбофункціоналізованих імідазолів», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07 – мікробіологія

Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Антибіотикорезистентність сьогодні є однією із найбільш серйозних загроз для здоров'я людства, наголошує ВООЗ. Головною його причиною вважають нераціональне застосування антибактеріальної терапії, адже це призводить до селекції хіміорезистентних штамів збудника. Внаслідок цього, лікування бактеріальних інфекційних захворювань стає важчим: період госпіталізації стає довшим, зростають медичні витрати та показники смертності. ВООЗ закликає терміново розширити інвестиції в дослідження і розробку препаратів проти інфекцій, стійких до антибіотиків, включаючи туберкульоз, інакше, на думку представників ВООЗ, ми знову опинимося в ері, коли люди боялися поширених інфекцій і ризикували своїм життям під час простих хірургічних операцій.

Не дивлячись на величезні зусилля, які доклали фармацевти для пошуку нових антибіотиків, принципово нових класів антибіотиків за останні 20 років не знайдено, а те, що розроблено, це представники вже відомих класів антибіотиків. В середньому, розробка нового препарату триває понад 12 років і коштує близько 1 мільярда євро.

Проблема антибіотикорезистентності стала глобальним викликом сьогодення. Більшість урядів провідних країн світу витрачають приблизно 1% свого ВВП на дослідження та розробку нових антибактеріальних препаратів. Розвиток нових антибіотиків має глобальне значення і має бути стійким та посиленням, оскільки еволюція мікробів продовжуватиметься безперервно. Сьогодні надзвичайно перспективною групою хімічних сполук для пошуку нових ефективних антимікробних засобів є карбофункціоналізовані похідні

імідазолу. Саме тому пошук структурно нових імідазолів з більш ефективними і менш токсичними властивостями та з меншою здатністю до формування мікробної резистентності є надзвичайно актуальним.

Враховуючи викладене вище тему дисертаційного дослідження Свіжак Вероніки Костянтинівни присвячену дослідженню антимікробної активності та нових 5-карбофункціоналізованих імідазолів з перспективою їх використання в медичній практиці слід визнати актуальною і важливою для практичної медицини.

1. Зв'язок теми дисертації з держаними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота Свіжак В. К. виконана у відповідності з планом наукових досліджень кафедри медичної та фармацевтичної хімії і кафедри мікробіології та вірусології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» на тему «Молекулярний дизайн біоактивних систем на основі функціоналізованих азолів» (№ держреєстрації 0115U002770). Дисертант була виконавцем відповідного фрагменту вказаної планової комплексної науково-дослідної роботи. Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 26 від 1 грудня 2014 року) та на засіданні Проблемної комісії «Мікробіологія» МОЗ України та НАМН України (протокол № 11 від 27 жовтня 2015 року).

2. Новизна дослідження та одержаних результатів. В дисертаційній роботі Свіжак В.К. вперше з використанням 38 музейних та 39 клінічних штамів різних за таксономічним положенням бактерій і мікоміцетів охарактеризована антибактеріальна та протигрибкова активність 161 сполуки, отриманої в результаті спрямованого органічного синтезу 5-карбофункціоналізованої похідної імідазолів, у результаті чого виявлені перспективні для подальшого вивчення з метою розробки антимікробних засобів медичного призначення. Вперше виявлено найперспективніші 7 сполук 5-карбофункціоналізованих імідазолів.

Дисертантом встановлено, що формування резистентності стафілококів

до 5-карбофункціоналізованих імідазолів відбувається повільно, їх антимікробна активність незначно змінюється під впливом різних факторів (рН середовища, підвищеної концентрації білків сироватки) і залишається статистично достовірно високою для пригнічення росту і розмноження збудників захворювань, у зв'язку з чим слід очікувати позитивного профілактичного та лікувального ефекту в разі їх клінічного застосування.

Автор довела *in vivo* хіміотерапевтичну ефективність 2 сполук 5-карбофункціоналізованих імідазолів з використанням моделей експериментальної трихофітії та експериментальної локалізованої стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин у тварин.

3. Теоретичне значення результатів досліджень.

Проблема резистентності є багатогранною і важкою для вирішення. Причини виникнення і швидкого розповсюдження резистентності мікроорганізмів на даний час не є до кінця визначеними. Тому необхідно впроваджувати в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях з мікробіології детальніше вивчення механізмів виникнення антибіотикорезистентності серед умовно-патогенних мікроорганізмів. Більш того, ВООЗ пропонує запровадити 13-19 листопада – Всесвітній тиждень правильного використання антибіотиків.

4. Практичне значення результатів досліджень. Одержані Свіжак В.К результати виконаних досліджень являють собою первинний етап вивчення хімічних сполук спрямованого органічного синтезу з протимікробною дією. Автором доведена висока протигрибкова та антибактеріальна активність 7 сполук 5-карбофункціоналізованих імідазолів, що дозволяє розглядати їх як потенційних кандидатів у лікувальні антимікробні засоби і рекомендувати для поглибленого фармакологічного вивчення. Основні наукові положення дисертаційної роботи Свіжак В. К. впроваджено в навчальний процес вищих медичних навчальних закладів України (Харківський національний медичний університет, Івано-Франківський національний медичний університет ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, Запорізький державний медичний університет, Одеський національний

медичний університет, ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»).

5. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

В процесі виконання дисертаційної роботи використано 38 музейних та 39 клінічних штамів, що належать до різних таксономічних груп бактерій і грибів. Бактеріологічні дослідження виконані у відповідності до вимог чинних, затверджених МОЗ України, методичних вказівок та інформаційних листів. У експериментах використані сучасні прилади, стандартні поживні середовища та тест-системи.

Автором проведено *in vitro* експрес-оцінку антимікробної активності 75 нових сполук хімічного синтезу на першому етапі та 86 сполук на другому етапі, що належать до 6 різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів, стосовно референс-штамів грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli* ATCC 25922) та дріжджоподібних грибів (*Candida albicans* ATCC 885/653).

Для обґрунтування поставлених завдань і обговорення одержаних результатів використано 421 джерело сучасної вітчизняної і зарубіжної літератури. Усі дослідження виконані у достатній для доведення відтворюваності та об'єктивної оцінки результатів кількості повторень. Числові показники піддано статистичній обробці методами варіаційної статистики. Висновки об'єктивно відображають результати досліджень. Таким чином, наукові положення, викладені у дисертації, цілком доведені сучасними методичними прийомами, є обґрунтованими і достовірними.

6. Загальна характеристика дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота викладена на 256 сторінках комп'ютерного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу об'єктів і методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури

(421 джерела, з яких кирилицею 116, латиницею 305), додатків. Робота ілюстрована 28 таблицями та 27 рисунками.

Вступ викладено на 7 сторінках, містить обґрунтування актуальності теми дисертаційного дослідження. У вступі визначено мету дослідження, досягнення якої вирішує конкретне науково-практичне завдання. Завдання дослідження сформульовані правильно і, за умови їх виконання, дозволяють досягти мети. Вичерпно викладено наукову новизну і практичну значимість роботи, особистий внесок автора у виконання досліджень, наведені дані щодо апробації отриманих результатів.

Зауваження відносно матеріалів, викладених у вступі відсутні.

Огляд літератури, викладений на 38 сторінках, містить узагальнення існуючої сучасної наукової інформації щодо значущості проблем, пов'язаних з антибіотикорезистентністю: масштаби, медичне та соціально-економічне значення, причини та механізми, а також показані необхідність та перспективи розробки антимікробних засобів на основі синтетичних сполук. Дослідником окреслено сучасні наукові погляди на перспективність використання імідазолів як одних із найперспективніших типів гетероциклічних сполук, що застосовуються в сучасній фармацевтичній практиці. Відзначено, що значна кількість функціоналізованих, у тому числі карбофункціоналізованих похідних імідазолу проявляє антибактеріальну та протигрибкову дію, що зумовлює пріоритетність та перспективність дослідження антимікробних властивостей їх нових представників. Автор на високому науковому та методологічному рівні продемонструвала необхідність та перспективність розробки нових антимікробних препаратів на основі синтетичних сполук. Однак, зустрічаються деякі повтори і термінологічні неточності.

Розділі II «Матеріали і методи досліджень», викладений на 22 сторінках, дає цілісну уяву про методичні підходи автора у процесі виконань завдань дослідження, написано конкретно, стисло з повним відображенням використаних автором методик.

У III розділі наведено результати експрес-оцінювання антимікробної активності нових 5-карбофункціоналізованих імідазолів. Дослідником

встановлена антимікробна активність 161 нової сполуки хімічного синтезу, що належить до різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів, стосовно референс-штамів грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli* ATCC 25922) та дріжджоподібних грибів (*Candida albicans* ATCC 885/653) та відібрано найперспективніші хімічні сполуки для наступних поглиблених досліджень їх антимікробних властивостей.

IV розділ дисертаційної роботи присвячено дослідженню антимікробної дії найактивніших представників 5-карбофункціоналізованих імідазолів відносно розширеного спектру 38 музейних та 39 клінічних штамів, що належали до різних таксономічних груп бактерій і грибів.

Автором показано, що в ряду 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу виявлені біологічно активні сполуки, які є перспективними для подальшого вивчення з метою розробки антимікробних засобів медичного призначення. Крім того, дослідником в цьому розділі досліджено закономірності формування резистентності стафілококів до досліджених 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу.

В V розділі наведено результати дослідження хіміотерапевтичної ефективності найактивніших представників 5-карбофункціоналізованих імідазолів при експериментальних інфекціях. Автором досліджено хіміотерапевтичну ефективність деяких сполук при експериментальній трихофітії та експериментальній локалізованій стафілококовій гнійній інфекції м'яких тканин. В якості моделей використано морських свинок.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» лаконічно підведені підсумки проведеної роботи, одержані результати співставленні з даними наукової літератури.

За результатами роботи зроблено 7 висновків, які відповідають завданням дослідження, логічно витікають з результатів дисертаційного дослідження та тексту роботи.

Науково-практичні рекомендації містять дані, що дозволяють оцінювати синтезовані 5-карбофункціоналізовані імідазоли як перспективні щодо

розробки на їх основі лікувальних протимікробних препаратів. Однак їх недоліком є досить загальний характер, відсутність конкретних інструктивних матеріалів для практичної медицини.

Автореферат дисертаційної роботи оформлено згідно вимог ДАК України, відповідає її змісту та повно висвітлює результати та основні наукові положення дисертаційної роботи.

Підсумовуючи викладене вище слід зазначити, що зроблені зауваження стосуються форми викладення матеріалу і ніяк не заперечують новизни і науково-практичної значимості роботи.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті. Результати дисертаційної роботи, висновки і практичні рекомендації доведено до відома наукової громади і обговорено на 17 науково-практичних конференціях, в тому числі і з міжнародною участю. За темою дисертації опубліковано 28 наукових праць, у т.ч. 8 статей у фахових наукових виданнях рекомендованих ДАК, 2 статті у виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus (у тому числі 1 стаття в закордонному виданні), 1 стаття у виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 1 стаття в міжнародному виданні, що входить до наукометричної бази РІНЦ.

8. Недоліки автореферату і дисертації щодо їх змісту і оформлення.

1. Хоча Ви не ставили перед собою завдання дослідити механізм дії синтезованих Вами сполук - похідних імідазолу, однак який на Вашу думку можливий їх механізм дії?

2. Не ясно чому у висновках окремо наголошується про перспективність використання сполуки 2548, хоча дослідник також експериментально підтвердила високу ефективність і сполуки 3062.

3. Не зрозуміло чому не вивчалась динаміка формування антибіотикорезистентності до сполук 2548 та 2287 у інших мікроорганізмів крім *S. aureus*, хоча дисертант використовувала у своїй роботі значну кількість як клінічних ізолятів, так і музейних штамів.

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці. Результати дисертаційної роботи мають велике значення у практичній діяльності лікаря-бактеріолога. Автором доведено високу протигрибкову та антибактеріальну активність 7 сполук 5-карбофункціоналізованих імідазолів, що дозволяє розглядати їх як потенційних кандидатів у лікувальні антимікробні засоби і рекомендувати для поглибленого фармакологічного вивчення.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Свіжак Вероніки Костянтинівни «Антимікробна активність та перспективи використання в медицині нових 5-карбофункціоналізованих імідазолів», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07 – мікробіологія, є закінченим науковим дослідженням, присвяченим вирішенню конкретного науково-практичного завдання – пошуку високоефективних в антимікробному відношенні синтетичних сполук, що є базою для подальшого створення лікарських антимікробних препаратів.

За методичним рівнем виконання, актуальністю, науковою новизною та науково-практичним значенням висновків дисертаційне дослідження відповідає вимогам п.11 «Положення про присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України 24.07.2013 р. №567 (зі змінами внесеними згідно з Постановами КМ України № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015р. та № 567 від 27.07.2016 р.) та «Вимогам до оформлення дисертації», затверджених наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 р., що висуваються до дисертаційних робіт, поданих на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07 – «мікробіологія».

Доцент кафедри мікробіології,
імунології і вірусології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
кандидат медичних наук



ВЧЕННИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
15.03.2017р.

В.В. Бобир