

ВІДЗИВ ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувача кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету, доктора медичних наук, професора Штриголя Сергія Юрійовича на дисертацію Дудікової Дар'ї Маратівни «Антимікробні властивості четвертинних солей 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при ДУ « Інститут фармакології та токсикології НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність теми. Захворювання інфекційної етіології, не зважаючи на досягнення мікробіології, інфектології та фармакології, залишаються актуальною медичною, соціальною та соціальною проблемою у різних країнах. Щороку в Україні близько 20% населення – до 9 млн. осіб – звертається по допомогу з приводу інфекційних захворювань (І.Г. Маркович, 2015). Результати лікування часто є незадовільними, про що свідчить висока летальність (W. Vereket, 2012).

Важливою причиною недостатньої ефективності хіміотерапії є резистентність збудників до дії антимікробних препаратів. Цьому сприяє нераціональне застосування останніх. Останнім часом навіть висловлюють думку про поглиблення кризи антибіотикотерапії за рахунок розповсюдження стійких штамів (S. Ashkenazi, 2013). Полірезистентні мікроорганізми (зокрема бета-лактамазо- та карбапенемазопродукуючі штами ентеробактерій, метицилін- та ванкоміцинрезистентні стафілококи, панрезистентні штами *Pseudomonas aeruginosa* та бактерій роду *Acinetobacter*) належать до найнебезпечніших збудників. Вони спричиняють захворювання, які потребують значних витрат на тривале лікування, комбінації низки антибактеріальних препаратів. За таких умов зростають ризики побічної дії останніх. За даними ДЕЦ МОЗ, саме антимікробні препарати є лідерами з частоти побічних реакцій. У 2015 р. їх кількість становила 46,5%, а в 2016 р. – вже 58,8% всіх повідомлень у системі фармаконагляду МОЗ України, що, очевидно, віддзеркалює широке та не завжди раціональне застосування цих препаратів.

При цьому за останні роки в практику охорони здоров'я впроваджено лише 2 нові класи антибіотиків (C.U. De Souza Mendes et al., 2013; Т.А. Бухтіарова, 2015).

Адамантанвісні сполуки є одним із перспективних джерел нових антимікробних засобів. Відомі протівірусні властивості римантадину, хоча дедалі більше повідомлень про недостатню чутливість вірусів грипу до цього препарату. Але, за даними літератури, ці сполуки з іншою структурою замісників виявляють антибактеріальні, антифунгальні властивості. Ці обставини, безумовно заслуговують на увагу та диктують необхідність поглибленого дослідження різних похідних адамантану як антимікробних агентів, що важливо для розробки нових препаратів з виразними антибактеріальними та антифунгальними властивостями. Отже, тема дисертації Д.М. Дудікової є актуальною для фундаментальної науки і такою, що відповідає потребам охорони здоров'я.

Зв'язок теми дисертації з науковими державними та галузевими програмами і планами. Дисертація являє собою фрагмент планових науково-дослідних робіт відділу фармакології протимікробних засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» «Дослідження механізму антимікробної дії похідних аміноадамантану» (№ державної реєстрації 0109U002115) і «Дослідження впливу аміноспиртів з адамантильним або N-алкіларильним радикалом на процеси плівкоутворення монокультур бактерій, грибів та мікробних асоціацій» (№ державної реєстрації 0115U002442).

Основний зміст дисертації та його оцінка. Дисертацію викладено за традиційною схемою на 257 сторінках комп'ютерного тексту, з яких 196 сторінок основного тексту. Робота містить анотацію, список друкованих праць за темою дисертації, зміст, перелік умовних позначень, символів, одиниць вимірювання, скорочень, вступ, огляд літератури (розділ 1), опис матеріалів і методів дослідження (розділ 2), 4 розділи власних досліджень (розділи 3-6), аналіз та узагальнення результатів, висновки, список джерел літератури (255 найменувань, з яких 89 – кирилицею, 166 – латиницею), додатки; ілюстрована 43 таблицями та

35 рисунками. Таким чином, структура та обсяг рукопису відповідають вимогам до кандидатських дисертацій.

У вступі дисертант обґрунтовує актуальність теми і засвідчує її зв'язок з науковим планом ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», формулює мету (на підставі дослідження антибактеріальної та антифунгальної активності, встановлення широти спектра та механізму дії оцінити перспективність четвертинних солей 1-[-4-(1-адамантил)-фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу для створення нових антимікробних препаратів) і 7 підпорядкованих їй задач, об'єкт і предмет дослідження, дає коротку характеристику методів дослідження, викладає наукову новизну і практичне значення результатів, особистий внесок здобувача, інформацію про апробацію результатів, публікації.

В огляді літератури (*розділ 1*) на 26 сторінках розглянуто проблеми антибактеріальної терапії та шляхи їх вирішення. Огляд містить два підрозділи: «Проблеми антимікробної терапії на сучасному етапі», «Шляхи вирішення проблеми антибіотикорезистентності. Перспективи розробки нових антимікробних препаратів». Дисертантка демонструє глибокі знання сучасного стану досліджуваної проблеми, дотримується аналітичного стилю викладення огляду. Огляд завершується аналізом фармакологічних властивостей і відомих механізмів дії адамантанвмісних сполук, що відповідає суті власних досліджень.

У *розділі 2* (15 сторінок) наведено матеріали та методи дослідження. Розділ складається з 2 підрозділів з описом відповідно матеріалів та методів. Авторка перелічує лабораторні шифри назви 19 досліджуваних сполук, що їх синтезовано в Інституті органічної хімії НАН України кандидатом фармацевтичних наук Ю.В. Коротким; 12 препаратів та 6 субстанцій порівняння; наводить перелік 28 еталонних тест-штамів патогенних мікроорганізмів і 5 клінічних штамів, поживних середовищ, які відповідають особливостям культивування досліджуваних мікроорганізмів; описує використаних тварин – 150

білих нелінійних мишей та 15 кролів породи Шиншила обох статей, зазначає дотримання біоетичних норм із посиланням на висновок комісії біоетики.

Методичний апарат дослідження характеризується комплексним підходом дисертантки. Всі використані методи дослідження є сучасними, загальноприйнятими, адекватними меті та завданням.

Скринінгові дослідження антимікробної дії сполук проведено на еталонних тест-штамах відповідно до чинних вітчизняних та зарубіжних методичних рекомендацій.

Чутливість тест-штамів мікроорганізмів до досліджуваних сполук визначали методом серійних розведень у рідких поживних середовищах (із визначенням МК), активність щодо бактерій у стані біоплівки – загальноприйнятими методами з використанням полістиролових планшетів та полівінілхлоридних катетерів, постантибіотичний ефект – методом прямого висівання, здатність сполук запобігати утворенню мутантних штамів – в умовах зростаючих концентрацій.

Антимікробну дію сполуки-лідера KBM-97 досліджували *in vivo* на моделях генералізованої бактеріальній інфекції у мишей (*P. aeruginosa*), кандидемії (*C. albicans*) та кон'юнктивіту у кролів (*S. aureus*). Гостру токсичність вивчали на білих нелінійних мишах при внутрішньоочеревинному та внутрішньошлунковому введенні, розраховували ЛД₅₀ та визначали клас токсичності за методом В. Б. Прозоровського. Місцевоподразнювальну дію з'ясовували при нанесенні на слизову оболонку ока кролів.

Особливо слід відзначити електронномікроскопічні дослідження ультраструктури бактерій, досліди з аналізу біохімічних змін у мікробній клітині під впливом сполуки-лідера (кількість полісахаридів, ергостерину, білка, жирних кислот, активність дихання, активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази), експерименти із встановлення змін проникності цитоплазматичної мембрани, впливу на протопласти бактерій та грибів та функціонуванням ефлюксних помп.

Закономірності «хімічна структура – антимікробна активність» визначали в

два етапи: логіко-емпіричним методом із визначенням впливу замісників на антимікробну дію та шляхом кореляційно-регресійного аналізу залежності ефекту від встановлених *in silico* характеристик молекулярної структури сполук, у тому числі площі поверхні та об'єму молекули.

Для статистичної обробки результатів досліджень використано низку адекватних параметричних та непараметричних критеріїв, кореляційний аналіз.

У чотирьох розділах (3–6) на 111 сторінках Д.М. Дудікова викладає результати власних досліджень.

У розділі 3 (20 сторінок) наведено результати скринінгу четвертинних солей 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу на антимікробні властивості та аналізу залежності «структура-активність». Серед 19 сполук виявлено 18 із впливом на грампозитивну флору з МІК в межах 0,6-15,0 мкг/мл, 3 – на грамнегативну флору з МІК 2,5 мкг/мл. Ті ж 18 речовин, що є активними відносно стафілокока, чинять антифунгальну дію з МІК 0,3-15,0 мкг/мл. Аутсайдером є сполука КВМ-239, лідерами – КВМ-97, яка виявляє потужний вплив на всі 4 стандартні тест-штами у МІК 0,6-2,5 мкг/кг, у т.ч. на *P. aeruginosa*, і ЮК-23 з виразним ефектом щодо *S.aureus* і *C. albicans*.

У другому підрозділі розділу 3 викладено результати аналізу залежності «хімічна структура – антимікробна активність». Дисертантка виділила у хімічній будові досліджуваних сполук 7 радикалів та логіко-емпіричним шляхом встановила, що антимікробна дія залежить від будови алкільного/арильного ланцюга та кількості атомів карбону в його складі. Широкий спектр антимікробної активності пов'язано з 4-(1-адамантил)-фенільним радикалом, а антисиньогнійну активність – із введенням до диметиламіну бензильного радикалу або насичених 5-членного та 6-членного гетероциклів (відповідно піролідину та морфоліну). Розрахунок кореляції між антисиньогнійною активністю та квантово-хімічними дескрипторами молекул засвідчив зв'язок цієї дії із загальною енергією молекули, її об'ємом, площею та ліофільністю, але не з масою молекули, зарядом на атомі

нітрогену аміногрупи, дипольного моменту, енергії зв'язків та деформацій.

У розділі 4 (31 сторінка) Д. М. Дудікова наводить результати поглиблених досліджень антибактеріальної дії двох найактивніших сполук, що їх визначено у скринінгу – ЮК-23 і КВК-97. У дослідах *in vitro* авторка довела, що вони мають широкий спектр антибактеріальної та антифунгальної активності. Сполука ЮК-23 чинить виразний вплив на грампозитивних бактерій (МІК 0,15 – 2,5 мкг/мл), молікютів (МІК 3,12 – 6,25 мкг/мл), дріжджоподібних (МІК 0,07 – 0,6 мкг/мл) та міцеліальних грибів (МІК 0,3 – 2,5 мкг/мл), слабше діє на грамнегативні бактерії (МІК у діапазоні від 10,0 до > 50,0 мкг/мл). Сполука КВМ-97 чинить виразний антимікробний ефект відносно всіх тест-штамів: грамнегативних (МІК 0,9 – 6,25 мкг/мл) і грампозитивних (МІК 0,3 – 5,0 мкг/мл) бактерій, молікютів (МІК 1,56 – 12,5 мкг/мл) та грибів (МІК 0,3 – 2,5 мкг/мл). Ці сполуки переважають або не поступаються адекватно обраним препаратам порівняння. Дисертантка довела, що обом сполукам притаманна первинно бактерицидна та фунгіцидна дія. Активність сполук не залежить від рН і зменшується у 2-4 рази при збільшенні мікробного навантаження. Сполуки мають постантибіотичний ефект, що виявляється затримкою росту тривалістю до 6 год або пригніченням росту мікроорганізмів. Концентрація сполук, яка попереджує утворення мутантних штамів *P. aeruginosa* та *S. aureus*, перевищує значення МІК у 4-16 разів.

Важливе значення мають результати дослідження антибіоплівкових властивостей. Авторка встановила, що сполука КВМ-97 у концентраціях 0,5-5,0 МІК пригнічує плівкоутворення і руйне сформовані біоплівки *P. aeruginosa* та *S. glabrata*, попереджає колонізацію засобів медичного призначення (на катетерній моделі). За здатністю пригнічувати плівкоутворення бактерій сполука КВМ-97 не поступається меропенему та цефтазидиму, має перевагу перед ципрофлоксацином (0,5 МІК) та гентаміцином (5,0 МІК). За здатністю руйнувати сформовані *P. aeruginosa* біоплівки сполука КВМ-97 в обох концентраціях має перевагу перед цефтазидимом і не поступається меропенему. За пригніченням

плівкоутворення *C. glabrata* сполука KBM-97 не поступається амфотерицину В, ністатину, ітраконазолу та кетоконазолу, а в концентрації 0,5 МІК виявляє перевагу щодо ністатину. Стосовно сформованих біоплівки сполука KBM-97 у концентрації 5,0 МІК не поступається амфотерицину В та переважає ністатин, ітраконазол і кетоконазол, які не мали інгібувальної активності, а в концентрації 0,5 МІК сполука KBM-97 перевершує всі препарати порівняння.

Дисертантка обґрунтовано обрала сполуку KBM-97 як абсолютного лідера для подальших досліджень *in vivo*.

У другому підрозділі розділу 4 Д.М. Дудікова переконливо доводить ефективність сполуки KBM-97 на моделях генералізованої інфекції та місцевого гнійно-запального процесу. На моделі генералізованої інфекції у мишей, що її індуковано *P. aeruginosa*, сполука KBM-97 виявляє найвиразніший ефект при лікувально-профілактичному режимі уведення, попереджуючи в дозі 0,01 ЛД₅₀ загибель 100 % інфікованих тварин, як і препарат порівняння меропенем. На моделі кандидемії сполука KBM-97 сприяє виживанню 30 % тварин проти 100 % у контролі, не виявляючи достовірних відмінностей від ефекту флуконазолу.

На моделі стафілококового кон'юнктивіту у кролів дисертантка доводить ефективність місцевого застосування сполуки KBM-97 (0,025 % розчин). На тлі лікування KBM-97 контамінація кон'юнктиви *S. aureus* не виявлялась вже на першу добу (30 % розчин сульфацилу натрію дав аналогічний результат на 2 добу, тобраміцин – на 3 добу спостереження). Сполука KBM-97 повністю усуває симптоми кон'юнктивіту на четверту добу проти дванадцятої доби в контролі. Отже, ця сполука не поступається або переважає офіційні препарати на моделях генералізованої інфекції та місцевого гнійно-запального процесу.

У невеликому розділі 5 на 5 сторінках викладено результати досліджень гострої токсичності та місцевоподразнювальної дії сполук-лідерів ЮК-23 та KBM-97. За внутрішньоочеревинного та внутрішньошлункового введення вони належать до VI класу токсичності, а за внутрішньошлункового – до III класу.

Авторка не виявила місцевоподразнювальну дію обох сполук на око кролів сполуки KBM-97 у концентраціях розчину 0,01% та 0,025%, тимчасом як у діапазоні концентрацій 0,05-0,25% зареєстровано слабкий та нетривалий місцевоподразнювальний вплив.

У розділі 6 (55 сторінок) Д.М. Дудікова викладає результати ґрунтового дослідження механізму антимікробної дії сполук-лідерів. Використано електронно-мікроскопічні дослідження клітин *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans*. Переконаливо показано, що сполуки ЮК-23 та KBM-97 викликають порушення цитоплазматичної мембрани, дезорганізацію внутрішньоклітинного вмісту.

Авторка описує збільшення проникності цитоплазматичної мембрани із клітин трьох видів мікроорганізмів під впливом сполук-лідерів та їх здатність викликати лізис протопластів *C. albicans* та *E. coli*.

Надалі Д.М. Дудікова викладає вплив сполук-лідерів на стан транспортних систем мікроорганізмів – ефлюксних помп. У цих дослідах використано інгібітор ефлюксу хлорпромазин. За накопиченням бромистого етидію встановлено, зокрема, здатність сполуки KBM-97 пригнічувати ефлюкс у *P. aeruginosa*, за якою вона значно переважає хлорпромазин.

Вивчаючи вплив сполуки KBM-97 на внутрішньоклітинні процеси бактерій, авторка виявила зниження вмісту білка в клітинах *P. aeruginosa* та *S. aureus*, але збільшення – у клітинах *C. albicans*.

Дисертантка демонструє порушення синтезу жирних кислот під впливом сполуки KBM-97 у клітинах *E. coli*, пригнічує субстратне дихання *P. aeruginosa*, *C. albicans* та *E. coli*. Привертає увагу, що сполуки KBM-97 та ЮК-23 впливають на ці процеси неоднаково: KBM-97 – при окисненні сукцинату та глутамату, ЮК-23 – лише глутамату. Встановлено неоднаковий вплив сполуки KBM-97 в різних концентраціях на активність ключового ферменту катаболізму вуглеводів глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в клітинах *P. aeruginosa*: статистично значуще зменшення при 0,5 МІК та статистично значуще зростання при 1 МІК.

Аналіз розділу 6 дозволяє зробити висновок, що дисертантка досить глибоко та різнобічно вивчила різні ланки механізму дії сполук-лідерів ЮК-23 та КВМ-97.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» (13,5 сторінок) дисертантка досить обговорює результати, намагається висвітлити їхній взаємозв'язок, інтерпретує фармакологічні властивості досліджуваних сполук.

Робота завершується 8 висновками. Вони пов'язані з результатами, віддзеркалюють фактичні дані та відповідають задачам дослідження.

Список джерел літератури наведено на 30 сторінках у порядку цитування. Він оформлений за чинними вимогами, містить 255 джерел. 165 цитованих робіт (64,7 %) датовано останніми 10 роками, а 118 джерел (46,3 %) – 5 роками. Отже, дисертантки добре інформована щодо сучасного стану досліджуваної проблеми.

У додатках (28 сторінок) дисертантка наводить хімічні назви та формули досліджуваних сполук, загальну схему синтезу, список власних публікацій за темою дисертації та відомості про апробацію роботи, акти впровадження, інформаційний лист.

Наукова новизна результатів, безумовно, не підлягає сумніву. Д.М. Дудікова вперше теоретично обґрунтувала та довела в експерименті доцільність пошуку сполук з широким спектром антимікробної дії серед четвертинних солей 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу. Особливо заслуговує на увагу обґрунтування доцільності розробки препаратів з антисиньогнійною активністю на основі адамантанвмісних речовин. Дисертантка докладно вивчила проблему «структура-дія» у цьому хімічному ряді, продемонструвала, що широкий спектр антимікробної дії сполук забезпечує наявність 4-(1-адамантил)-фенільного радикала, антисиньогнійної активності – введення бензильного радикала до диметиламіну або насичених 5-членного та 6-членного гетероциклів (відповідно піролідину та морфоліну). Вперше отримано дані щодо гострої токсичності цих сполук – малотоксичні (IV клас) та помірно небезпечні (III клас) речовини, що залежить від шляху введення. Вперше докладно

охарактеризовано широкий спектр антибактеріальної активності сполуки-лідера – 4-(1-адамантил)-фенокси-3-(N-бензилдиметиламіно)-2-пропанол хлориду (шифр KBM-97), який поширюється на грампозитивні та грамнегативні бактерії, у тому числі *P. aeruginosa*, та антифунгальної дії на дріжджоподібні та міцеліальні гриби. Важливо, що ця сполука чинить пригнічувальний вплив на мікоплазми. Все це може бути корисним при мікст-інфекції. Особливої уваги заслуговують нові дані щодо впливу сполуки-лідера та біоплівкові мікроорганізми.

Вперше доведено високу ефективність сполуки-лідера не лише *in vivo*, але й *in vitro* на моделях генералізованої синьогнійною інфекції, а також за місцевого застосування при стафілококовому кон'юнктивіті. Новими є результати досліджень на катетерній моделі, які переконливо доводять порушення адгезії мікроорганізмів до поверхні катетера та плівкоутворення. Це важливо для нового розв'язання складної клінічної проблеми катетер-асоційованих інфекцій.

Характеризується новизною також комплекс результатів визначенні широти спектра антимікробної дії другої сполуки-лідера 4-(1-адамантил)-фенокси-3-(N-бензил, N-метил, N-циклогексил)-2-пропанол хлориду (ЮК-23).

Принципово важливими є нові результати дисертаційного дослідження, що обидві сполуки-лідери запобігають формуванню резистентних колоній *P. aeruginosa* та *S. aureus*. Це свідчить, що стійкість у мікроорганізмів до впливу цих сполук буде утворюватись повільно.

Повністю новими є результати щодо особливостей механізму антимікробної дії четвертинних солей 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу, а саме порушення структурно-функціональної організації зовнішньої оболонки, збільшення проникності цитоплазматичної мембрани, лізис протопластів, пригнічення енергетичного обміну та клітинного дихання, що вказує на мембранотропну спрямованість дії. Ці ланки механізму дії, як переконливо показала дисертантка, доповнюються пригніченням ефлюксних pomp.

Наукову новизну положень дисертації Д.М. Дудікової підкреслюють патенти

України на винахід № 113780 (2017 р.) та на корисну модель № 126151 (2018 р.), співавторами яких є дисертантка.

Практичне значення роботи полягає в тому, що її результати експериментально обґрунтовують перспективність оригінальних сполук – четвертинних солей 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу як основи для розробки нових антибактеріальних та антифунгальних засобів з метою підвищення ефективності антимікробної хіміотерапії. Визнання практичного значення результатів засвідчує публікація нововведення «[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-(N-бензил, N-диметиламіно)-2-пропанолу хлориду з антимікробною активністю», що його рекомендовано до впровадження у практику охорони здоров'я (2017 р.). Крім того, результати дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес 6 кафедр фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Харківського національного медичного університету, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Запорізького державного медичного університету. Вважаю рівень впровадження цілком достатній для кандидатської дисертації.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Достовірність результатів дисертації Д.М. Дудікової обґрунтовано вибором сукупності інформативних критеріїв і сучасних методів, достатньою кількістю спостережень, дотриманням стандартизованих умов експерименту, орієнтацією на чинні методичні рекомендації. Все це дозволило дисертантці об'єктивізувати наукові положення та висновки дослідження, які вдало ілюстровано наочними таблицями кількісних даних та рисунками. Таким чином, всі наукові положення та висновки дисертації є обґрунтованими та достовірними.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в

авторефераті. За матеріалами дисертації опубліковано 19 робіт, з яких 7 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття у закордонному рецензованому виданні, 9 тез доповідей у матеріалах конгресів та конференцій різного рівня, у тому числі з міжнародною участю, 1 патент України на винахід та 1 патент України на корисну модель.

Недоліки дисертації і автореферату щодо їх змісту і оформлення. Дисертацію та автореферат Д.М. Дудікової викладено українською мовою із дотриманням наукового стилю. Їх технічне оформлення в цілому відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, ілюстрації, посилань на джерела літератури. Проте виникли зауваження та запитання.

Зауваження:

1. У тексті зустрічаються мовні неточності. Приклади: «контролем слугувала» (с.65), «критерієм оцінки впливу замісників на антимікробний ефект слугувала здатність сполук...» (с.73) замість «служила», бо слугувати означає «бути слугою», а служити (або правити за щось) – «мати своїм призначенням» (Російсько-український словник, укладачі Д.І. Ганич, І.С. Олійник, К., 1979, с. 826), і саме в такому значенні це слово використано в дисертації; «сполука проявляла виразну антибіоплівкову активність» (с.108), «проявляла найбільш широкий спектр...» (с.181) замість правильного «виявляла»; «причина цьому» замість правильного «причина цього» (сс. 29, 180); «відмінності вірогідні щодо хлорпромазину» замість «щодо ефекту (чи впливу) хлорпромазину», примітка до табл. 6.10 (с.160).
2. Слід пояснювати, чому механізми дії вивчено в одних випадках для обох сполук-лідерів, а в інших – для однієї, чому це зроблено на різних видах мікроорганізмів.
3. При виявленні залежності між особливостями хімічної структури та антибактеріальною дією авторка аналізує площу поверхні та об'єм молекули. Але *in vivo* досліджувані сполуки, як і більшість ксенобіотиків, існують і, очевидно, взаємодіють із мікроорганізмами у вигляді супрамолекулярних агрегатів, площа та об'єм яких не буде відповідати розрахунковим показникам.

Запитання:

1. Авторка наводить результати досліджень Г.І. Степанюка (2016), Н.І. Волощук (2017) щодо широкого спектру активності четвертинних солей 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу (автореферат, с.1). У дисертації досліджено ті ж сполуки, що у цитованих роботах, чи інші? Широкий спектр яких видів активності описано в наведених роботах?
2. Як пояснити зниження вмісту білка під впливом сполуки КВМ-97 в клітинах *P. aeruginosa* та *S. aureus*, але збільшення – у клітинах *C. albicans*?
3. Що відомо про розчинність та фармакокінетичні особливості досліджуваних сполук? Чи доцільне їх застосування при нейроінфекціях?
4. Чи можна очікувати противірусну дію та нейротропну дію досліджуваних сполук? Чи наявні результати комп'ютерного прогнозування такої активності? Чи свідчить клінічна картина гострої інтоксикації про нейротропний вплив? Які побічні ефекти можна очікувати від лікарського препарату, що містить 4-(1-адамантил)-фенокси-3-(N-бензилдиметиламіно)-2-пропанол хлорид?
5. Сполука КВМ-97 у різних концентраціях неоднаково впливає на активність ключового ферменту катаболізму вуглеводів глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в клітинах *P. aeruginosa*: достовірно зменшує її при 0,5 МІК та збільшує при 1 МІК. Як це пояснити, які наслідки таких розбіжностей можливі для енергетичного обміну збудника та в підсумку – для антибактеріального ефекту?
6. Яка лікарська форма або форми найактивнішої сполуки є оптимальною для лікування інфекційних захворювань і яких саме, який шлях введення та які показання передбачаються для потенційного препарату?

Ці зауваження мають рекомендаційний, а запитання – дискусійний характер. Вони не зменшують досить високу оцінку дисертації Д.М. Дудікової.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці. Результати роботи доцільно ширше використати в навчальному процесі, видати методичні рекомендації, запропонувати фармацевтичним виробництвам.

Висновок. Дисертація Дудікової Дар'ї Маратівни «Антимікробні властивості четвертинних солей 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу» на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.05 (фармакологія) є закінченою, самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій наведено експериментально обґрунтовані дані щодо фармакологічних властивостей низки нових оригінальних сполук. Наукові положення дисертації є суттєвим внеском у розв'язання актуальної задачі – підвищення ефективності лікування захворювань бактеріальної та фунгальної етіології. Дисертація оформлена належним чином і віддзеркалює особистий внесок авторки в оптимізацію антимікробної хіміотерапії.

На підставі актуальності теми, сучасного методичного рівня роботи, достатнього об'єму досліджень із використанням адекватних експериментальних та статистичних методів, що дозволило авторці зробити об'єктивні висновки, а також наукової новизни, практичної значущості основних положень дисертації вважаю, що дисертаційна робота «Антимікробні властивості четвертинних солей 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу» за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія відповідає вимогам п.11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 із змінами згідно з Постановою КМ № 656 від 19.08.2015 р., які ставляться до кандидатських дисертацій, а Дудікова Дар'я Маратівна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук.

Офіційний опонент, завідувач кафедри фармакології

Національного фармацевтичного університету МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

Підпис професора С.Ю. Штриголь засвідчую

Начальний відділу кадрів



С.Ю. Штриголь

З.Ф. Подстрелова