

ВІДЗИВ

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора,
завідувача кафедри фармакології та клінічної фармації Національного
фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України
Штриголя Сергія Юрійовича на дисертаційну роботу
Гуменюк Наталії Ігорівни на тему «Фармакодинамічні особливості
антибіоплівкової дії похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу»
на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань
09 – Біологія за спеціальністю 091 – Біологія**

1. Актуальність теми дослідження

Дисертацію Н. І. Гуменюк присвячено обґрунтуванню доцільності застосування оригінальних похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу для оптимізації лікування інфекційно-запальних процесів, спричинених біоплівковими формами збудників. Ця патологія, попри прогрес мікробіології, інфектології та фармакології, залишається складною медичною та соціальною проблемою світового рівня. Значною мірою таке становище зумовлене резистентністю збудників до дії антимікробних препаратів. Утворення біоплівок є одним із факторів резистентності. Полірезистентні штами належать до найнебезпечніших збудників. За захворювань, що вони спричиняють, часто потрібні комбінації низки антибактеріальних препаратів, значні витрати на лікування. Зростають і ризики побічної дії цих засобів. За даними ДЕЦ МОЗ, антимікробні препарати лідирують за частотою побічних реакцій, кількість яких зростає та останніми роками становить близько 40% повідомлень у системі фармаконагляду МОЗ України. Отже, існує потреба в оновленні арсеналу антимікробних, зокрема антибіоплівкових засобів.

Перспективним джерелом таких засобів є адамантанвімісні сполуки. Ґрунтовні дослідження в цьому напрямі проведено в ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» під керівництвом д.м.н. Н. О. Вринчану. Зокрема, цінні результати отримала Д. М. Дудікова (2018). Відомі антибактеріальні, антифунгальні властивості сполук цього ряду. Але вони стосуються здебільшого планктонних форм мікроорганізмів. Є відомості щодо

антибіоплівкових властивостей зазначених сполук, насамперед 4-(адамантил-1)-1-(1-амінобутил) бензол (АМ-166) та 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-(N-бензил, N-диметиламіно)-2-пропанолу хлорид (КВМ-97). Але залишаються невідомими механізми антибіоплівкової дії. Дослідження Н. І. Гуменюк присвячено розв'язанню саме цього питання. Воно без сумніву є актуальним та має велику теоретичну цінність і практичну значущість.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційне дослідження містить результати, що їх отримано відповідно до теми науково-дослідної роботи лабораторії фармакології протимікробних засобів відділу фармакології ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» «Механізми антибіоплівкової активності похідних адамантану» (№ державної реєстрації 0118U001559) та «Вивчення особливостей формування біоплівок *Pseudomonas aeruginosa* та *Quorum Sensing* регуляції за дії похідних адамантану» (№ державної реєстрації 0121U109291). Н. І. Гуменюк є співвиконавцем зазначених тем.

3. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертантка сформулювала мету – експериментально обґрунтувати доцільність розробки нових засобів профілактики та лікування біоплівкових інфекцій на підставі дослідження фармакодинаміки похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу. Цій меті підпорядковано 7 завдань, що їх виконано з використанням сучасних мікробіологічних, фармакологічних, біохімічних, фізико-хімічних, мікроскопічних, молекулярних, статистичних методів. На підставі результатів сформульовано 9 висновків. Всі наукові положення та висновки дисертації повністю обґрунтовані фактичними результатами.

4. Достовірність результатів, наукових положень та висновків

Достовірність результатів, основних наукових положень та висновків дисертації Н.І. Гуменюк не викликає сумнівів. Це зумовлено високим науково-

методичним рівнем дослідження, коректною статистичною обробкою та кваліфікованою інтерпретацією результатів. Всі наукові положення та висновки ґрунтуються на статистично значущих результатах.

5. Новизна основних результатів, наукових положень та висновків

Наукова новизна результатів та висновків дослідження Н. І. Гуменюк очевидна. Насамперед, дисертантка поглибила знання щодо антимікробної активності похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу, зокрема щодо механізму впливу на плівкоутворення та сформовані біоплівки грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Уперше показано, що похідні 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу, а саме 4-(адамантил-1)-1-(1-амінобутил) бензол (АМ-166) та 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-(N-бензил, N-диметиламіно)-2-пропанолу хлорид (КВМ-97) впливають на неспецифічні та специфічні фактори адгезії, що порушує формування біоплівки. Доведено роль зміни транскрипційної активності генів, що регулюють синтез білків-адгезинів (*clfB*, *fib*, *fnbB*, *ebpS*, *eno*), а також *icaADBC*-оперону, відповідальних за плівкоутворення, міжклітинну адгезію, синтез компонентів матриксу у *S. aureus*, та генів *fliC*, *motB*, *fimA*, що забезпечують рухливість та адгезію до субстрату клітин *E. coli*. Вперше виявлено властивість похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу змінювати експресію генів, що регулюють синтез полісахаридних компонентів матриксу біоплівки (*pelA*, *pslA*, *algD*, *algL*, *algR*, *algU*, *mucA*) у *P. aeruginosa*. На моделі шкірної рани у щурів із мікст-інфекцією (*S. aureus* + *P. aeruginosa* + *C. albicans*) показано, що сполука КВМ-97 виявляє антиадгезивну активність, знижуючи мікробну контамінацію на поверхні та у глибині рани. Вперше виявлено, що досліджувані похідні 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу впливають на процеси, залежні від системи Quorum Sensing та причетні до формування біоплівок та синтезу факторів вірулентності у *P. aeruginosa*. Доведено, що сполуки АМ-166 та КВМ-97 пригнічують синтез алкалін металопротеїнази, екзоферменту S, екзотоксину А шляхом зменшення експресії генів *aprA*, *exoS*, *exoA*, впливають на продукцію піоціаніну та гемолізинів.

Доповнено знання про властивість похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу порушувати енергетичний метаболізм бактерій, зокрема шляхом впливу на експресію генів *appB*, *appX* (синтез субодиниці цитохрому bd-II дихального ланцюга) і *malP*, *malZ* (катаболізм глікогену) та пригнічення ефлюкських помп. Виявлено, що активність RND помп порушується шляхом змін транскрипційної активності генів *mexB*, *mexY*, *oprM*, *mexR*.

6. Практичне значення отриманих результатів

Результати дослідження Н. І. Гуменюк експериментально обґрунтовують доцільність розробки нових антимікробних засобів похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу з антибіоплівковою активністю. Це засвідчено нововведенням (КПКВ-6561040 «Похідне адамантану 4-(1-адамантил)-фенокси-3-(N-бензилдиметиламіно)-2-пропанолу хлорид для профілактики інфікування ран та формування біоплівки», Інформаційний бюлетень НАМН України, вип. 51, 2021 р.). Впровадження в медичну практику антимікробного засобу з активним фармацевтичним інгредієнтом KBM-97 або AM-166 може підвищити ефективність лікування бактеріальних інфекцій, зокрема спричинених біоплівками. Нові дані щодо механізму антибіоплівкової дії похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу є обґрунтуванням раціонального застосування антимікробних препаратів на їх основі.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес у 5 закладах вищої освіти на профільних кафедрах фармакології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 12 від 31.10.2023 р.), Національного фармацевтичного університету (протокол № 5 від 07.11.2023 р.); Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол № 4 від 10.11.2023 р.), Дніпровського державного медичного університету (протокол № 4 від 10.11.2023 р.), Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол № 13 від 20.11.2023 р.).

7. Повнота викладу основних наукових положень та висновків в опублікованих працях

Основні наукові положення дисертації повною мірою викладено в 23 публікаціях, з них 8 статей у фахових виданнях України, 5 статей у виданнях, що входять до наукометричної бази Scopus, 2 статті у періодичних наукових виданнях та 13 тез доповідей у матеріалах конференцій та конгресів. Публікації охоплюють всі аспекти дисертаційного дослідження.

8. Структура дисертації та аналіз її складових

Дисертація написана за класичною схемою. Текст викладено на 250 сторінках (з них 167 сторінок основного тексту). Він містить анотацію українською та англійською мовами, список публікацій, зміст, перелік умовних позначень та скорочень, вступ, огляд літератури (2 підрозділи), опис матеріалів та методів дослідження, 4 розділи результатів власних досліджень, узагальнення результатів, висновки, список використаних джерел літератури (351 найменування, з них 18 кириличною графікою та 333 – латинською), додатки. Роботу ілюструють 9 таблиць і 49 рисунків.

В *анотації* (12 сторінок – по 6 українською та англійською) викладено основні результати дисертаційної роботи, наведено 9 ключових слів.

У *вступі* (8 сторінок) обґрунтовано актуальність теми дисертації, показано зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, сформульовано мету й 7 завдань, коректно сформульовано об'єкт і предмет дослідження, узагальнено методи досліджень, наведено наукову новизну результатів та їх практичне значення, особистий внесок здобувача, наведено дані про апробацію результатів та публікації за темою дисертаційної роботи, обсяг і структуру дисертації.

Огляд літератури (20 сторінок) має назву «Біоплівки та хронічні інфекції. Проблеми антимікробної хіміотерапії при біоплівкових інфекціях та шляхи їх вирішення». Він містить 2 підрозділи, присвячені ролі біоплівок у розвитку хронічних інфекцій, а також антимікробній хіміотерапії біоплівкових

інфекцій, її стану та перспективам. Огляд написано в аналітичному ключі. Він завершується розглядом адамантанвмісних сполук як антимікробних агентів, містить посилання на низку фундаментальних досліджень Н. О. Вринчану та Д. М. Дудікової, що свідчить про тяглість цього перспективного наукового напрямку.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» (19 сторінок) виділено підрозділи «Матеріали дослідження» та «Методи дослідження». Містяться відомості про 2 досліджувані речовини: 4-(адамантил-1)-1-(1-амінобутил) бензол (шифр АМ-166), отримано від ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» (Україна), та 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-(N-бензил, N-диметиламіно)-2-пропанолу хлорид (шифр КВМ-97), синтезував в Інституті органічної хімії НАН України канд. фарм. наук Ю. В. Короткий. Характеризуються препарати порівняння: азитроміцин, меропенем та ципрофлоксацин. Наведено інформацію про 2 еталонні та 31 клінічний штам мікроорганізмів від пацієнтів хірургічного та урологічного профілю, що належать до 2 видів грампозитивних бактерій (*S. aureus*, *S. epidermidis*), 2 видів грамнегативних бактерій (*E. coli*, *P. aeruginosa*), 1 виду дріжджоподібних грибів (*C. albicans*), та про 6 видів поживних середовищ для вирощування культур мікроорганізмів і 2 – для підтвердження їхніх культуральних властивостей. Докладно охарактеризовано мікробіологічні, біохімічні, фізико-хімічні та молекулярно-генетичні методи дослідження, а саме:

- визначення МІК щодо планктонних мікроорганізмів методом серійних мікророзведень у рідкому поживному середовищі;
- дослідження адгезивних властивостей мікроорганізмів за методом Christensen та здатності до плівкоутворення за методом o'Toole;
- дослідження антибіоплівкової активності в полістиролових планшетах для імуноферментного аналізу з вимірюванням оптичної щільності екстрагованого барвника;

- визначення кількості метаболічно активних клітин з використанням окисно-відновного індикатора резазурину методом флуоресцентної спектрофотометрії;
- флуоресцентна мікроскопія з барвниками акридиновим оранжевим та пропідію йодідом для визначення життєздатності бактеріальних клітин;
- дослідження формування та чутливості метаболічно неактивних клітин (персистерів) клінічних тест-штамів мікроорганізмів;
- визначення антиадгезивних властивостей досліджуваних сполук *in vivo* на щурах лінії Wistar із моделлю шкірної рани під уретан-хлоралозним наркозом з інфікуванням мікст-культурою (*S. aureus* + *P. aeruginosa* + *C. albicans*), але доцільно охарактеризувати цих щурів у підрозділі «Матеріали дослідження», навести висновок біоетичної експертизи;
- визначення антимікробної активності досліджуваних сполук на засобах медичного призначення (хірургічній поліпропіленовій сітці) за зоною затримки росту мікроорганізмів;
- визначення гідрофобності клітин бактерій у ВАН-тесті;
- оцінка впливу сполук на специфічні фактори адгезії грамнегативних бактерій *P. aeruginosa* та *E. coli* за дією на різні види рухливості: swimming, swarming та twitching;
- визначення продукції компонентів матриксу (білків та низки полісахаридів) у біоплівках, сформованих грампозитивними та грамнегативними мікроорганізмами;
- визначення проникності похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу через матрикс біоплівок з використанням полікарбонатних мембран;
- оцінка впливу сполук на продукцію піоціаніну синьогнійною паличкою;
- визначення впливу на гемолітичну активність клінічного штаму *P. aeruginosa* 449;
- вимірювання протеазної активності бактерій;
- дослідження синтезу лактонвмісних сполук колориметричним методом;

- полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) для детекції генів плівкоутворення, ефлюксних pomp, домашнього господарства у *P. aeruginosa*; генів резистентності, регуляції формування біоплівки та синтезу компонентів матриксу у *S. aureus*; генів адгезії та генів домашнього господарства у *E. coli* (наведено таблицю структури відповідних праймерів, докладну характеристику реактивів, параметрів процесу); також розрахунок відносного рівня експресії кожного гена за методом $2^{-\Delta\Delta Ct}$, оцінка геномної мінливості, секвенування гена *tusA* для визначення можливих мутацій.

Всі 17 методів сучасні, інформативні, принципово відповідають меті та завданням дослідження. Застосовано не менше трьох повторів кожного вимірювання. У всіх експериментах дисертантка контролювала культури, поживні середовища та розчини досліджуваних сполук і референс-препаратів. Для статистичного аналізу результатів використано програму Excel 2010 (Microsoft Corp., США) та Statistica 10.0 (StatSoft, США) з оцінкою характеру розподілу у вибірці за критерієм Шапіро-Уїлка, застосуванням критерію Краскела-Воліса за відсутності та дисперсійного аналізу ANOVA за наявності нормального розподілу. Це коректний підхід. Проте за відсутності нормального розподілу доцільно наводити кількісні дані у вигляді медіан із кватрилями, а не лише середніх зі стандартною помилкою.

У **розділі 3** «Плівкоутворення грамполозитивних та грамнегативних бактерій за дії похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу» (4 підрозділи, 31 сторінка) показано, що сполуки виявляють антибіоплівкову активність щодо представників грамполозитивних та грамнегативних мікроорганізмів на ранніх етапах формування біоплівки за критеріями впливу на біомасу біоплівки та на її життєздатність. Доведено, що механізм порушення перших етапів плівкоутворення полягає у впливі сполук на гідрофобність бактеріальних клітин та міграцію грамнегативних мікроорганізмів. Встановлено, що обидві сполуки не запобігають формуванню метаболічно неактивних клітин *S. aureus* та *P. aeruginosa*, зменшують або запобігають формуванню персистерів *E. coli* та виявляють активність проти клітин-персистерів *P. aeruginosa*. Показано, що

зазначені сполуки мають антиадгезивну активність на моделі інфікованої рани (це запобігає контамінації ранової поверхні мікст культурою), та виявляють антимікробну активність щодо досліджених видів і штамів грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів та дріжджоподібних грибів на полімерній хірургічній сітці. Ці результати мають принципове значення для обґрунтування доцільності подальших поглиблених досліджень антибіоплівкової активності похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу *in vivo* та з'ясування їхніх фармакокінетичних властивостей, що важливо для перспективи створення на їх основі нових антимікробних засобів.

У **розділі 4** «Вплив похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу на сформовані біоплівки грампозитивних та грамнегативних бактерій» (3 підрозділи, 20 сторінок) дисертантка викладає результати, що свідчать про пригнічувальний вплив похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу на 2-добові біоплівки *S. aureus* 222 (AM-166 у концентрації 5,0 МІК, KBM-97 – 0,5 МІК та 5,0 МІК), а також на 5-добові біоплівки *E. coli* 311 та *P. aeruginosa* 449 у концентраціях вище 1,0 МІК. Показано, що сполука AM-166 зменшує біомасу біоплівки *P. aeruginosa* 449 та кількість її метаболічно активних клітин у суб-МІК. Доведено, що похідні 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу за антибіоплівковою активністю у суб-МІК наближаються або переважають азитроміцин (щодо *S. aureus*), ципрофлоксацин та меропенем (щодо *E. coli* та *P. aeruginosa*). Встановлено, що механізм антибіоплівкової активності похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу щодо *S. aureus* пов'язаний не з впливом на матрикс біоплівок, а зі здатністю проникати всередину біоплівки та діяти на планктонні клітини. Пригнічувальний ефект щодо біоплівок *E. coli* та *P. aeruginosa* може бути зумовлений впливом на синтез білків і полісахаридів. Доведено, що досліджувані сполуки подібно до азитроміцину здатні проникати крізь матрикс біоплівок MRSA в межах 81–100%, але крізь матрикс грамнегативних бактерій (*E. coli* та *P. aeruginosa*) у дослідженій концентрації вони не проникають.

У **розділі 5** «Дослідження впливу похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу на експресію генів у бактерій» (3 підрозділи, 20 сторінок) викладено результати

вивчення впливу на транскрипційну активність генів *S. aureus*, *E. coli* та *P. aeruginosa*. Показано, що ці сполуки змінюють транскрипційну активність низки генів, причетних до плівкоутворення та адгезії *S. aureus* 222: суттєво зменшують експресію генів *icaABCD*-оперону, що регулюють плівкоутворення, міжклітинну адгезію, синтез компонентів матрикса, та збільшують експресію регулятора *icaR*. Також змінюється транскрипційна активність генів *agrA*, *sarA*, *cida*, що регулюють систему QS, плівкоутворення та вивільнення еДНК. Антиадгезивна активність АМ-166 та KBM-97 відбувається за рахунок пригнічення експресії генів, що контролюють синтез білків-адгезинів – пластівцевоутворювального фактора В (*clfB*), фібриногензв'язуючого білка (*fib*), фібронектинзв'язувального білка В (*fnbB*), еластинзв'язувального білка (*ebpS*), ламінінзв'язувального білка (*eno*) у *S. aureus*. Доведено вплив на ДНК, що зумовлює геномну мінливість MRSA. Виявлено, що сполука АМ-166 впливає на експресію генів *fliC*, *motB*, *fimA* та *papC*, що в *E. coli* 311 відповідають за адгезію до субстрату. Обидві сполуки змінюють експресію генів *appB*, *appX*, *malP*, *malZ*, що контролюють дихання та енергетичний метаболізм *E. coli* та можуть непрямо впливати на початкові етапи плівкоутворення. З'ясовано, що у *P. aeruginosa* похідні 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу змінюють транскрипційну активність генів 449, що регулюють синтез полісахаридів матриксу (Pel, Psl, альгінату): у 0,5 МІК як пригнічують, так і стимулюють експресію досліджуваних генів.

Результати **розділу 6** «Антивірулентні властивості похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу» (3 підрозділи, 16 сторінок) доводять, що зазначені сполуки чинять антивірулентний ефект щодо *P. aeruginosa* шляхом змін продукції піоціаніну та гемолізинів. Обидві сполуки змінюють транскрипційну активність генів, що контролюють синтез факторів вірулентності (алкалін металопроотеїнази, екзотоксину А, екзоферменту S), активність системи QS (Las, Rhl, Pqs) та ефлюкських помп родини RND. Дисертантка переконливо показала, що активність досліджуваних сполук на експресію генів ефлюкських помп залежить від штаму та його антибіотикочутливості.

У *розділі* «Узагальнення результатів» (21 сторінка) дисертантка підсумовує та аналізує комплекс результатів дослідження. Цей розділ характеризується глибоким аналітичним підходом. Матеріал викладено логічно, послідовно.

На основі комплексу результатів сформульовано 9 *висновків*, що є логічними, обґрунтованими фактичними результатами, повністю відповідають меті та завданням дослідження.

Дисертація Н. І. Гуменюк написана із дотриманням засад академічної доброчесності. Перевірка з використанням програми StrikePlagiarism показала, що тест дисертації є оригінальним, коефіцієнт подібності становить 12,88%.

9. Недоліки змісту та оформлення дисертації

Дисертація Н. І. Гуменюк написана та оформлена досить кваліфіковано. Проте виникла низка зауважень.

1. Наявні мовні помилки та недоліки, невдалі фрази: «їх дія» замість «їхня дія» (с.3, 5, 46 тощо), «аутоіндуктор» замість «автоіндуктор» (с.22), «акрединовий оранжевий» замість «акридиновий» (с.54), «згідно методу» замість «згідно з методом» (с.54, 55), «попереджувати колонізацію ранової поверхні» замість «запобігати колонізації...» (с.91), «місцевоподразнююча дія» замість «місцевоподразнювальна» (с.92), «в наступних публікаціях» замість «у таких публікаціях» (с.98, 119, 139, 155), «білоплівки» замість «біоплівки» (с.115) тощо.
2. Як зазначає автор, у варіаційних рядах мав місце розподіл, що відрізняється від нормального. В таких випадках слід наводити кількісні дані як медіану та верхній і нижній квартилі. Проте в дисертації вони репрезентовані як середня та її стандартна помилка, що відповідає нормальному розподілу.
3. У дослідженні використано модель інфікованої рани в щурів, але в розділі «Матеріали та методи дослідження» інформації про цих тварин немає.

Всі ці зауваження не мають принципового характеру та не піддають сумніву наукову цінність дисертації Н. І. Гуменюк.

10. Запитання до дисертанта

1. Обґрунтуйте вибір двох похідних адамантану для дослідження антибіоплівкової активності. Скільки похідних адамантану синтезовано в цьому ряду?
2. Чи відомі мішені для молекулярного докінгу потенційних антибіоплівкових засобів? Чи існують дослідження *in silico*, в яких використано такий підхід до вибору перспективних сполук для тестування *in vitro* та *in vivo*?
3. Чим зумовлений вибір *S. aureus*, *E. coli* та *P. aeruginosa* для досліджень антибіоплівкової активності адамантанвмісних сполук? З якою метою додавали *C. albicans* до мікст-культури *E. coli* та *P. aeruginosa* та чому як препарат порівняння в дослідах із *C. albicans* використовували ципрофлоксацин, до спектру дії якого ці гриби не входять?
4. Чи можна узагальнити особливості мішеней антибіоплівкової дії у різних видів мікроорганізмів? Чим вони зумовлені?
5. Що відомо про інші види біологічної активності та токсичність досліджуваних сполук?

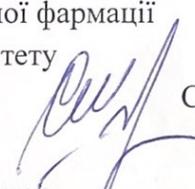
Висновок

Дисертаційна робота Гуменюк Наталії Ігорівни «Фармакодинамічні особливості антибіоплівкової дії похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу» подано на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 09 – Біологія за спеціальністю 091 – Біологія є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційною роботою. В ній викладено нові науково обґрунтовані результати, положення та висновки, що вирішують актуальну науково-практичну задачу: на підставі з'ясування ефективності двох похідних 4-(1'-адамантил)-1R-бензолу *in vitro* та *in vivo* на моделях інфекційних захворювань, патогенез яких пов'язано з біоплівкою, та вивчення фармакокінетичних властивостей обґрунтовано доцільність застосування зазначених сполук як антимікробних (антибіоплівкових) засобів. На підставі актуальності теми та мети роботи, ступеня вирішення завдань, наукового рівня виконання,

достатнього обсягу досліджень, наукової новизни та обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичного та практичного значення, вважаю, що дисертація повною мірою відповідає вимогам «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 року № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМУ від 21 березня 2022 року № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507, та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а Гуменюк Наталія Ігорівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 09 – Біологія за спеціальністю 091 – Біологія.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри фармакології та клінічної фармації
Національного фармацевтичного університету
Міністерства охорони здоров'я України


Сергій ШТРИГОЛЬ

Особистий підпис С. Ю. Штриголя засвідчую

Начальний відділу кадрів
Національного фармацевтичного університету


Орина ПРИСІЧ

