

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Бабкіної Марії Михайлівни** на тему: **«Біотехнологічні основи створення препаратів із бактерицидною активністю на основі модифікованих поліакцепторних сполук»**, подану до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 27.821.01 при Білоцерківському національному аграрному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата сільськогосподарських наук за спеціальністю 03.00.20 – біотехнологія.

Актуальність теми. Розроблення біотехнологічних прийомів для доклінічних досліджень, відбору та наступного конструювання препаратів з бактерицидними властивостями обумовлена широким використанням та необхідністю швидкого оновлення їх арсеналу у клінічній практиці. Нині фармацевтичні компанії постійно проводять пошук біологічно активних сполук, які могли би бути кандидатами для створення нових антибактеріальних препаратів. Одним із перспективних способів боротьби з резистентністю мікроорганізмів до існуючих засобів є хімічна модифікація молекул біологічно активних речовин, спрямована на створення нових препаратів, активних у відношенні до антибіотикостійких мікроорганізмів.

В зв'язку з цим, дисертаційна робота Бабкіної Марії Михайлівни, яка спрямована на розроблення біотехнологічних прийомів для доклінічних досліджень, тестування та вивчення біологічних властивостей антибактеріальних речовин на основі модифікованих поліакцепторних сполук, з метою створення нових засобів профілактики і лікування інфекційних хвороб тварин, безумовно, є актуальним напрямом в галузі сільськогосподарської біотехнології. Дослідження виконувалися в межах науково-дослідних тем ДНКІБШМ «Вивчення біологічних властивостей інноваційних штамів мікроорганізмів», № державної реєстрації 0113U007408. Робота є завершеною науковою працею, присвяченою вивченню конкретного питання в галузі біотехнології.

Наукова і практична цінність отриманих результатів та їх вірогідність. Дисертантом, на основі системних досліджень, розроблено біотехнологічну схему для доклінічних досліджень та пошуку нових модифікованих поліакцепторних сполук з антибактеріальними властивостями, яка складається з підбору тестових мікроорганізмів та культур клітин, відпрацювання методик визначення мінімальних інгібуючих концентрацій, цитотоксичної та антибактеріальної дії сполук.

Визначено антибактеріальну активність 184 новосинтезованих гетероциклічних сполук відносно тест-мікроорганізмів та польових ізолятів, а також цитотоксичну дію на перещеплюваних культурах клітин.

Відібрано 6 речовин-кандидатів: серед класів хінолонів (№ 24), трициклічних триазинів (№ 45 та № 58), незаміщених акридонів (№ 109), незаміщених феназінів (№ 124) та полізаміщених акридонів (№ 171), які використано у наступних дослідженнях, як основна діюча речовина у складі антибактеріальних препаратів широкого спектру дії.

Вірогідність результатів досліджень підтверджена як кількістю використаних у експериментах зразків хімічних сполук і мікроорганізмів, так і наглядним матеріалом у вигляді рисунків і таблиць, а також статистичною обробкою отриманих даних і вірогідними різницями між середніми арифметичними значеннями.

Наукова новизна отриманих дисертантом результатів підтверджена патентом на корисну модель.

Практична цінність отриманих результатів полягає в тому, що запропоновано і апробовано в лабораторних умовах біотехнологічну схему для доклінічних досліджень з відбору антибактеріальних препаратів на основі модифікованих поліакцепторних сполук. Практична цінність роботи підтверджена методичними рекомендаціями, які затверджені вченою радою Державного науково-контрольного інституту біотехнології і штамів мікроорганізмів (ДНКІБШМ) (протокол № 6 від 10.10.2014) та науково-методичною радою Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України (протокол № 1 від 25.12.2014).

Рекомендації для використання результатів та висновків роботи. Результати досліджень, висновки і практичні пропозиції можуть використовуватись у практиці із визначення антимікробної активності речовин, а також у навчальному процесі та плануванні наукових досліджень. Матеріали дисертаційної роботи вже використовуються в освітньому процесі кафедри мікробіології та вірусології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького та кафедри паразитології Харківської державної зооветеринарної академії.

Оформлення дисертаційної роботи. Дисертаційна робота викладена на 255 сторінках комп'ютерного тексту, в т.ч. основний текст дисертації – на 130 сторінках, список використаної літератури – на 22 сторінках, додатки – на 56 сторінках. Робота включає такі розділи «Огляд літератури», «Матеріали і методи досліджень», «Результати власних досліджень», «Аналіз і узагальнення результатів досліджень», «Висновки», «Пропозиції виробництву», «Список використаних джерел» та «Додатки». Дисертація ілюстрована 31 таблицею, 5 рисунками, 2 схемами та 6 додатками. Список використаної літератури включає 205 джерел, з яких 119 – латиницею.

Вступ дисертаційної роботи написаний чітко й лаконічно, відповідно до вимог. У ньому обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, сформульовано мету і завдання досліджень, наведено зв'язок робіт із науковими програмами, висвітлено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, інформовано щодо особистого внеску здобувача та

апробації результатів досліджень.

Огляд літератури (с.25-49) містить результати критичного аналізу наукової літератури по досліджуваній проблемі. Він складається із семи підрозділів. В першому підрозділі дана інформація про сучасне застосування антибіотиків у ветеринарній та гуманній медицині, а у другому - класифікація антибіотиків. У третьому підрозділі наведено характеристику методів визначення антибіотикочутливості, у четвертому - описані напрями створення препаратів із антибактеріальною активністю. Далі (п. 5) охарактеризовано класи гетероциклічних сполук, які можуть бути використані у якості потенційних протимікробних препаратів, а у шостому наведено інформацію про стадії тестування нових хімічних сполук при створенні хіміотерапевтичних засобів (в т.ч. антибактеріальних). У сьомому, заключному, підрозділі мова йде про важливість вибраної теми виходячи із аналізу літератури.

Інформативний та аналітичний огляд літератури дав можливість дисертанту повністю сформулювати мету та поставлені завдання власних досліджень. Опрацювання й аналітичне осмислення вітчизняних та закордонних джерел літератури свідчить про те, що Бабкіна М.М. добре обізнана з науковою інформацією щодо своєї теми дисертаційної роботи.

Розділ 2 «**Матеріали і методи досліджень**» (с. 50- 66) включає сучасні методи досліджень, містить 8 підрозділів, у яких, відповідно до мети роботи, наведена загальна схема досліджень, висвітлені деталі постановки окремих методик. Дослідження проведені з використанням 184 новосинтезованих сполук на 8 культурах тест-мікроорганізмів, 4 польових ізолятів мікроорганізмів та 3 ліній культур клітин. Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів програм Excel. Матеріали розділу свідчать, що автор обрав оптимальні, сучасні методи досліджень, що і визначило високий ступінь достовірності отриманих результатів.

Результати досліджень (Розділ 3, с. 67 - 154) відповідають схемі досліджень і завданням дисертаційної роботи та поділяються на окремі частини, які об'єднуються за викладеним матеріалом. Розділ складається з 6 підрозділів, що, відповідно до мети та методів досліджень, висвітлюють результати експериментів.

Зокрема, у першому підрозділі викладено результати досліджень з підбору культур клітин та культур мікроорганізмів. Відібрані 8 тест-мікроорганізмів та 3 культури клітин є важливим елементом у запропонованій автором біотехнологічної схеми для доклінічних досліджень з відбору антибактеріальних препаратів на основі модифікованих поліакцепторних сполук.

Другий підрозділ представлений результатами з відбору оптимального розчинника. Було проаналізовано 8 розчинників. Встановлено, що сполуки

розчинялись у ДМСО та ДМФА. В подальшому використовували ДМСО враховуючи те, що його токсичність для культур була вдвічі меншою, ніж ДМФА.

У третьому підрозділі висвітлено результати проведення первинного скринінгу. В результаті встановлено, що із 184 сполук, які досліджували, 21 сполука не проявила антибактеріальної активності до жодного тест-мікроорганізму.

У четвертому підрозділі визначено мінімальну інгібуючу концентрацію та зони затримки росту 163 сполук, які належать до 9 класів. Дисертантом встановлено, що різні сполуки проявили певну антибактеріальну дію по відношенню до 8 тест-мікроорганізмів. В результаті досліджень було відібрано 6 сполук, які мали активність по відношенню до усіх тест-мікроорганізмів, що вивчали – № 24 із класу **хінолонів** (3-гідрокси-8-нітро-2-феніл-хінолін-4(1*H*)-он), сполука № 45, що належить до класу **трициклічних триазинів** (7-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1*H*-[1,2,4]триазино-[5,6-*b*][1,4]бензо-тіазин-9-карбонова кислота), сполука № 58 із класу **трициклічних триазинів** (7-метил-3-оксо-*N*-піридин-2-ил-2,3-дигідро-1*H*-[1,2,4]триазино-[5,6-*b*][1,4]-бензотіазин-9-карбоксамід), речовина № 109 із класу **незаміщених акридонів** (*N*-(6-метилпіридин-2-ил)-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід), речовина № 124, що належить до класу **заміщених феназінів** (9-метокси-*N*-(2-метилфеніл)феназін-1-карбоксамід) та сполука № 171 із класу **амідів триазинпропанкарбонової кислоти** (9-[(3,4-діметилфеніл) аміно]-*N*-феніл-акридин-4-карбоксамід).

У п'ятому підрозділі наведені результати визначення цитотоксичних властивостей 6 відібраних сполук, які мали активність по відношенню до усіх 8 тест-мікроорганізмів. Встановлено відсутність цитотоксичної дії відібраних сполук по відношенню до культур клітин, що використовували в процесі досліджень.

У завершальному підрозділі проведено визначення антибактеріальної активності 6 відібраних сполук, які мали активність по відношенню до усіх 8 тест-мікроорганізмів, по відношенню до польових ізолятів методом серійних мікророзведень та диско-дифузійним методом. Встановлено наявність антибактеріальної дії відібраних сполук до польових ізолятів, що були надані для досліджень.

Таким чином, отримані результати у цьому розділі слугували основою автору для обґрунтування біотехнологічної схеми з відбору антибактеріальних препаратів на основі модифікованих поліакцепторних сполук та її апробації у лабораторних умовах.

У розділі 4 «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» (с. 155 - 172) автор аргументовано і логічно обговорює, пояснює та обґрунтовує вибір напрямку дослідження, узагальнює отримані результати та перспективні напрями розвитку теми у наступних дослідженнях.

У «Висновках» та «Пропозиціях виробництву» (с. 173 - 176) наведено нові наукові та практичні результати, які відповідають меті та завданням роботи.

Список використаних джерел розміщений за абеткою.

Оцінюючи в цілому дисертаційну роботу позитивно, вважаю за необхідне висловити деякі загальні зауваження і побажання:

- бажано виправити технічні і граматичні помилки в тексті рукопису;
- не зрозуміло, чому зверху на титульній сторінці наведено Інститут біології тварин НААН?;
- у вступі, підрозділі «Актуальність теми» (с. 19-20) відсутні посилання на роботи інших авторів;
- існує не відповідність: у вступі вказано, що робота виконувалася згідно держтеми за 2013 рік, а на с. 50 – дослідження виконували на протязі 2011 – 2014 рр.;
- с. 50 – двічі повторюється один і той же абзац;
- с. 50 – відсутні перелік і походження ізолятів, які досліджувалися в роботі;
- у розділі «Матеріали і методи» на с. 50 – 51 необхідно навести інформацію про авторів і установу, які синтезували хімічні сполуки;
- с. 56 – 60 не доцільно виокремлювати підрозділи 2.1.6. – 2.1.8. (посуд, поживні середовища, обладнання), інформацію можна навести у «Матеріалах»;
- на с. 61 наведена загальна схема досліджень, потексту відсутні на неї посилання і обговорення;
- у розділі 3 «**Результати досліджень**» таблиці є дуже об'ємними;
- розірвані таблиці у тексті рукопису;
- значна кількість сторінок не заповнені – 60, 74, 77, 82, 88, 92, 101, 107, 111, 116, 123, 128, 137, 141, 145, 168;
- с. 171 – в обговоренні досліджувані хімічні сполуки наведені за номерами. На мій погляд, це значно ускладнює сприйняття викладеного матеріалу.

Вказані зауваження суттєво не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, наукову новизну і практичне значення результатів досліджень, отриманих автором.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих в дисертації. Дисертація Бабкіної М.М. – самостійна й завершена наукова праця, яка є підсумком власних досліджень за період 2011-2014 років, її зміст відповідає спеціальності 03.00.20 – біотехнологія в галузі сільськогосподарські науки. Експериментальна робота виконана методично правильно, на достатній кількості матеріалу, висновки аргументовані і впливають з результатів досліджень. Правильний вибір схем та методик досліджень, інтерпретація отриманих результатів вказує на те, що дисертант володіє ними досконало і повністю досягнув поставленої у роботі мети.

Відповідність змісту автореферату основним положенням дисертації.

Зміст автореферату та 12 публікацій, з яких 5 у фахових виданнях, ідентичні змісту і цілком відповідають основним положенням дисертаційної роботи.

Публікації основних результатів дисертації. Основні положення дисертації і результати досліджень опубліковано у 12 наукових працях. З них: 5 статей (4 – у фахових виданнях; 1 – виданні із індексом цитування (науково-метрична база даних «SCOPUS»); 5 – матеріали конференцій; 1 – патент та 1 – методичні рекомендації. Відмічено особистий внесок дисертанта конкретно до кожної наукової праці.

Висновок. Дисертаційна робота Бабкіної Марії Михайлівни на тему: «Біотехнологічні основи створення препаратів із бактерицидною активністю на основі модифікованих поліакцепторних сполук» є завершеною науковою працею, за актуальністю, вірогідністю одержаних результатів, науковою новизною та практичною цінністю відповідає вимогам пп. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів № 567 від 24 липня 2013 року, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата сільськогосподарських наук за спеціальністю 03.00.20 – біотехнологія.

Офіційний опонент:

доктор сільськогосподарських наук, професор
заступник директора з наукової та інноваційної роботи
ННЦ «Інститут бджільництва ім. П.І. Прокоповича»

Постоєнко В.О.

Підпис Постоєнка В.О. засвідчую:
в.о. Вченого секретаря

Давидова Г.І.

22.06.2018