

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри мікробіології,
вірусології, імунології та епідеміології Дніпровського державного медичного
університету, м. Дніпро

Степанського Дмитра Олександровича

на дисертаційну роботу на здобуття ступеня доктора філософії

Конечного Юліана Тарасовича

на тему **«Видовий спектр та біологічні властивості бактерійних та
грибкових збудників інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги
та протимікробна активність щодо них похідних 4-тіазолідинонів»** за
спеціальністю 222 «Медицина», галузь знань 22 «Охорона здоров'я», подану до
захисту у спеціалізовану вчену ДФ 35.600.024 у Львівському національному
медичному університеті імені Данила Галицького

1. Актуальність обраної теми дисертації.

Інфекції пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПНМД) – глобальна проблема охорони здоров'я. За даними ВООЗ, близько 15% госпіталізованих пацієнтів у світі мають принаймі одну ІПНМД, а щорічні економічні втрати від ІПНМД в ЄС складають біля 7 млрд євро. ІПНМД, разом з антибіотикорезистентністю, названі Європейським CDC двома найсерйознішими проблеми громадського здоров'я в ЄС, адже 3/4 EDR та PDR бактерій, асоційована з ІПНМД.

Щороку в Німеччині 600 000 пацієнтів хворіють на ІПНМД, з них біля 15 000 – 20 000 помирає від них, в Польщі кількість ІПНМД становить біля 6% госпіталізованих пацієнтів, 16-24% яких помирає. Даних про кількість, структуру, смертність, видовий спектр, антимікробну резистентність збудників ІПНМД в Україні вкрай мало, а перші накази, які б реформували систему реєстрації ІПНМД в Україні вступили в дію лиш в 2021 році. Для прикладу, за даними Центру громадського здоров'я України офіційно зареєстрована питома кількість ІПНМД становить 0.04% від реальної кількості у 2018 році.

Саме тому, представлена робота, що присвячена мікробіолого-епідеміолого-клінічній характеристиці ряду випадків ПІНМД безсумнівно є науково обґрунтованою та актуальною, практично та соціально значущою.

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

Дисертаційна робота є фрагментом комплексних наукових тем кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, частина яких виконується спільно з кафедрою фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії:

1. НДР (ініціативно-пошукова тематика) «Оптимізація діагностично-лікувальної тактики при госпітальній та позагоспітальній інфекції в ургентній абдомінальній хірургії» 2020-2024 рр (0120U002138)

2. НДР (ініціативно-пошукова тематика) «Обґрунтування моніторингу діагностики, стратегія профілактики та стандартизація методів лікування кровотеч в шлунково-кишковий тракт» 2015-2019рр (0115U000042).

3. Прикладне дослідження, що фінансується за рахунок коштів державного бюджету на 2018-2020 рр «Скринінг вторинних метаболітів стрептоміцетів активних щодо полірезистентних збудників нозокоміальних інфекцій» (КПКВК 2301020 Прикладна 0118U000111).

4. Колективного гранту від Національного фонду досліджень України, конкурс НФДУ «Підтримка досліджень провідних та молодих учених» за темою «Тіазолідинони з поліфармакологічними властивостями: молекулярний дизайн, синтез та механізми дії протиракових, протизапальних та протимікробних засобів» № 39.02.2020 від 23.10.2020р.

5. Фундаментальне дослідження, що фінансується за рахунок коштів державного бюджету на 2021-2023 рр «Молекулярний дизайн, синтез та вивчення біологічної активності тіазолідинонів та їх похідних як потенційних лікарських засобів» (КПКВК 2301020 фундаментальна).

Також за тематикою роботи було здійснено стажування в Медичному колегіумі імені Людвіка Ридигера в Бидгощі, університет імені Міколая Коперника в Торуні, Польща, у рамках гранту FEMS (Європейської федерації

товариств мікробіологів) на дослідження та навчання. Назва гранту «Видовий спектр та біологічні властивості основних збудників інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги, включаючи патогени, що рідко зустрічаються (*Raoultella terrigena* тощо)» (реєстраційний номер гранту: FEMS-GO-2020-195).

3. Наукова новизна результатів дослідження

Дисертаційна робота містить систематизований та сучасний підхід для вирішення наукового завдання, що передбачає різноплановий аналіз як випадків ІПНМД в регіоні, так й дослідження властивостей бактеріальних збудників ІПНМД.

Дисертантом вперше вивчено структуру та поширеність в Україні ІПНМД останніми роками (в т.ч. статистичні дані зареєстрованості ІПНМД за 2009-2020 рр), особливостей видового спектру збудників вказаних хвороб та рівень поширеності серед них антибіотикорезистентності, клініко-мікробіологічна характеристика ІПНМД, а також пошук, синтез, скринінг нових хімічних сполук (похідних 4-тіазолідинонів) з антибактеріальною та антимікотичною дією з метою впровадження нових прототипів протимікробних лікарських засобів. Вперше в Україні було ідентифіковано та описано клінічні випадки ІПНМД, спричинені рідкісними збудниками *Raoultella (Klebsiella) terrigena* та *Vibrio metchnikovii*.

Вперше в Львівському регіоні проведено комплексне, динамічне, клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження та підтверджено діагноз ІПНМД у 205 пацієнтів. Було ізолювано 309 ізолятів збудників ІПНМД, та вперше в Україні проведено порівняння різних типів видової ідентифікації (біохімічна, 16sRNA, MALDI-TOF). Вперше на регіональному рівні проведено наукове дослідження різних патернів антибіотикорезистентності у відділеннях інтенсивної терапії та визначено, що більшість штамів були MDR. Також вперше зареєстровано PDR збудники, що потенційно становлять значну небезпеку в системі охорони здоров'я.

Вперше досліджено протимікробну дію 55 новосинтезованих похідних 4-тіазолідинонів, та визначено так звані «сполуки-лідери» для подальших досліджень.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

Отримані наукові результати доповнюють сучасні уявлення про ППНМД та профіль антимікробної резистентності в Україні. Результати дисертаційної роботи дозволяють систематизувати дані про частоту та етіологічну структуру ППНМД в Україні, а також про ступінь антимікробної резистентності основних збудників ППНМД, що дозволяє оптимізувати діагностику та раціоналізувати лікування ППНМД. Досліджено протимікробну дію 55 новосинтезованих похідних 4-тіазолідинонів, та визначено «сполуки-лідери» для подальших досліджень, 2 сполуки запатентовано, 1 «сполуку-лідер» досліджено на імуноотропну, алергенну, подразнюючу дії *in vivo* в організмі лабораторних тварин.

5. Практичне значення отриманих результатів

Практична цінність роботи полягає у виявленні клінічних особливостей виникнення та перебігу ППНМД, аналізу видового спектру збудників ППНМД та їх біологічних властивостей, зокрема антимікробної резистентності, що дозволяє раціоналізувати антимікробну терапію. На підставі отриманих даних надано рекомендації відділенням інтенсивної терапії окремих закладів щодо корекції антимікробної терапії відповідно до спектру резистентності.

6. Ступінь обґрунтування та достовірності положень, висновків, і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Представлена дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, відповідає сучасним вимогам до проведення клінічних, експериментальних *in vivo*, мікробіологічних, імуноферментних, статистичних досліджень, на засадах доказової медицини. Чітко прослідковується авторська позиція та логічна завершеність роботи.

Автором проаналізовано результати клінічного обстеження 250 пацієнтів, а також біологічні властивості 309 ізолятів мікроорганізмів, також досліджено

протимікробну дію 55 новосинтезованих похідних 4-тіазолідинонів, в т.ч. «сполуку-лідер» досліджено на моделі морських свинок *in vivo*.

Наукові положення, тези та висновки, які зроблені в процесі виконання роботи базуються на результатах проведених досліджень. Отримані висновки чітко окреслені, ретельно пояснені, логічно аргументовані й підтверджені статистичними розрахунками.

7. Оцінка структури, змісту дисертації, оформлення й обсягу, аналіз розділів, зауваження щодо оформлення

Дисертація викладена на 293 сторінках друкованого тексту, з яких 195 сторінки займає основний текст та складається зі вступу, огляду літератури, розділу методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків і списку використаних джерел, який містить 280 джерел, з них 266 латиною та 14 кирилицею, а також 14-ма додатками. Робота ілюстрована 38 таблицями та 49 рисунками.

Анотація наведена українською, англійською, польською мовами та повністю відображає основні положення дисертації.

«Вступ» дисертації відповідає загальноприйнятій схемі написання, в ньому в повній мірі викладена актуальність теми дисертації та обґрунтований її вибір. Чітко сформульовані мета і завдання дослідження, наукова новизна та практичне значення роботи, вказані дані про апробацію результатів та публікації за темою дисертації. Зауважень до розділу немає.

Перший розділ роботи - сучасне розуміння проблеми ІПНМД (аналітичний огляд літератури). Розділ побудований на аналізі та узагальненні відомих на даний час нових наукових джерел з даної тематики. Представлено дані про критерії діагностики, поширеність ІПНМД, видовий спектр основних збудників та їхня антимікробна резистентність, висвітлено сучасний стан проблеми та основні патерни антимікробної резистентності в різних країнах світу. Також автором проаналізований пошук нових протимікробних засобів як метод боротьби з антибіотикорезистентністю. Даний розділ написано послідовно, що

свідчить про добре знання дисертантом сучасної літератури з досліджуваної тематики. Зауваження до розділу відсутні.

Другий розділ дисертації описує дизайн, матеріали та методи дослідження. Викладений матеріал написано чітко і лаконічно. Всі використані в роботі методики представлені детально і повністю відображають сучасним нормам та параметрам. В розділі описано основні методи мікробіологічної діагностики, статистичні методи, методи дослідження протимікробної дії новосинтезованих хімічних речовин, та методи дослідження з використанням лабораторних тварин. Зауважень до розділу немає.

Третій розділ присвячений характеристиці статистичних даних ІПНМД Україні 2009-2020 рр. за даними офіційної статистики від Центру громадського здоров'я України. Проаналізований рівень поширеності та зареєстрованості ІПНМД як в Україні загалом, та і у Львівській області зокрема. Зауважень до розділу немає.

У четвертому розділі дисертації автором проведено загальну клінічну характеристику пацієнтів та етіопатогенетичні особливості ІПНМД. Також описано клінічні випадки рідкісних збудників *Raoultella terrigena* інфекції та *Vibrio metchnikovii* інфекції та проведене порівняння з іншими випадками в літературі. Структурно і стилістично розділ написано чітко, зрозуміло та логічно. Зауважень до розділу немає.

П'ятий розділ дисертації присвячений характеристиці збудників ІПНМД. Було проведено точну біохімічну видову ідентифікацію збудників, ідентифікацію на MALDI-TOF та 16sRNA-ID. Дослідження біологічних властивостей збудників та факторів патогенності деяких ізолятів. Детально проаналізовано чутливість до антибіотиків та антимікотичних препаратів, здатність до продукції карбапенемаз та біоплівкоутворення. *In vivo* досліджено вірулентність деяких ізолятів з метою депонування. В розділі текстовий матеріал добре проілюстрований таблицями та рисунками. Зауважень до розділу немає.

У розділі 6 описано протимікробну дію деяких похідних 4-тіазолідинонів, та молекулярний докінг сполуки-лідера. Досліджено токсичність, протизапальну

дію, та вплив сполуки-лідера та імунну систему лабораторних тварин. На моделі лабораторних тварин було досліджено імунотоксичну/алергенну/гостру токсичну дію сполуки-лідера з протимікробною дією. Зауважень до розділу немає.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автором було проведено порівняльний аналіз отриманих результатів з даними сучасної літератури із досліджуваної тематики. Сформульовані при цьому твердження мають чіткий, вичерпний характер. Зауваження по цьому розділу відсутні.

Висновки відповідають меті та завданням дослідження, повністю відображають результати проведеної роботи, є вичерпними та послідовними.

Список використаних джерел оформлений правильно, згідно з вимогами до оформлення бібліографічного опису, складається із 280 посилань, більшість з яких латиницею.

Оцінюючи позитивно дисертаційну роботу Конечного Юліана Тарасовича, слід зазначити, що принципових зауважень до роботи немає.

Водночас із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи слід висловити ряд зауважень щодо її змісту та оформлення, а саме:

1. В роботі зустрічаються поодинокі орфографічні, пунктуаційні та стилістичні помилки, часто зустрічаються англіцизми.
2. Деякі таблиці варто було б перенести в додатки, тому що вони займають більше сторінки, та дещо важко сприймаються.
3. При першому згадуванні мікроорганізму в тексті роботи варто писати його назву повністю, потім можна скорочено.
4. Не завжди було вказано одиниці виміру кількості мікроорганізмів.
5. В деяких розділах власних досліджень повторюються викладання методик і дані літератури, які детально були розписані у відповідних розділах.

В порядку наукової дискусії хотілося б почути відповідь дисертанта на наступні запитання:

1. Яке лікування було призначено для ІПНМД, що викликані PDR збудниками?
2. Одним з видів збудників ІПНМД, у Вас зазначено *Lactobacillus rhamnosus*. Відомо, що цей вид є коменсалом та використовується в якості пробіотиків. Яким чином Ви поясните його патогенну роль в розвитку ІПНМД?
3. Враховуючи результати досліджень протимікробної дії похідних 4-тіазолідинонів, як Ви оцінюєте перспективу їх використання в боротьбі з ІПНМД в комплексі заходів, в тому числі при одночасному застосуванні з антибіотиками?

Зазначені питання та зауваження не носять принциповий характер і не знижують наукової цінності дисертації.

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 10 статей, в тому числі 8 статей індексовані у журналах Web of Science та/або Scopus, 1 стаття в українському фаховому журналі (категорія «Б»), 1 стаття в не фаховому виданні. Результати роботи були представлені на 17 конференціях, і тому числі у формі усної доповіді на 3-х міжнародних конференціях за межами України та 1 конференції в Україні.

За результатами роботи опубліковано 2 патенти на корисну модель та 3 свідоцтва про первісне депонування штаму мікроорганізму.

9. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації, що підтверджено висновком комісії з виявлення та запобігання плагіату Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (довідка про проведення первинної експертизи на наявність плагіату №288/2021 від 25.05.2021). Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням

Конечного Юліана Тарасовича, а всі інші цитовані наукові дані підтримані посиланням на авторів і джерела інформації.

10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота **Конечного Юліана Тарасовича** «Видовий спектр та біологічні властивості бактерійних та грибкових збудників інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги та протимікробна активність щодо них похідних 4-тіазолідинонів» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійним завершеним науковим дослідженням в якому досліджено та запропоновано вирішення актуальної проблеми медицини ІПНМД та антимікробної резистентності, робота містить нові, науково обґрунтовані результати, які мають теоретичне та практичне значення для сучасної медицини.

Представлена дисертаційна робота **Конечного Юліана Тарасовича** є актуальною і своєчасною, вносить суттєвий вклад у клінічну мікробіологію. За методологічним рівнем виконання, змістом, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій відповідає «Вимогам до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету міністрів України від 06.03.2019 р. № 167, а її автор **Конечний Юліан Тарасович** заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри мікробіології,
вірусології, імунології та епідеміології
Дніпровського державного
медичного університету
Д.мед.н., професор



Степанський Дмитро Олександрович