

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького

доктор медичних наук, професор

А.Й. Наконечний

від 30 червня 2020 року



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Інституту

біології тварин НААН

доктор біологічних наук, с.н.с.

Ю.Т. Салига

від 30 червня 2020 року



ВИСНОВОК

на дисертаційну роботу асистента кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького **Коваленко Ірини Володимирівни** на тему: “Антимікробна дія декаметоксину та фторхінолонів і їх вплив на аргіназа/NO-синтазну та антиоксидантну системи лімфоцитів крові”, що подається до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія.

ВИТЯГ

Із протоколу № 8 спільного засідання лабораторій Інституту біології тварин НААН: лабораторії обміну речовин ім. С.З. Гжицького; молекулярної біології та клінічної біохімії; біохімії адаптації та онтогенезу тварин; імунології; фізіології, біохімії і живлення птиці; живлення та біосинтезу продукції жуйних; інтелектуальної власності та маркетингу інновацій і за участі співробітників кафедр біохімії, медичної біології, лабораторної та клінічної діагностики, біофізики, фармакогнозії та ботаніки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

від 30 червня 2020 року

ПРИСУТНІ:

У засіданні брали участь співробітники Інституту біології тварин НААН:

Директор Інституту біології тварин НААН, доктор біологічних наук,

с.н.с. САЛИГА Ю.Т.

Заступник директора з наукової роботи, доктор сільськогосподарських

наук, професор ВУДМАСКА І.В.

Завідувач лабораторії біохімії адаптації та онтогенезу тварин, доктор біологічних наук, с.н.с. ІСКРА Р.Я.

Завідувач лабораторії молекулярної біології та клінічної біохімії, доктор сільськогосподарських наук, с.н.с. ОСТАПІВ Д.Д.

Завідувач лабораторії імунології, доктор ветеринарних наук, професор ВІЩУР О.І.

Лабораторія фізіології, біохімії та живлення птиці: кандидат біологічних наук, с.н.с. СТЕФАНІШИН О. М.

Вчений секретар: кандидат сільськогосподарських наук, СМОЛЯНІНОВА О.О.

Співробітники Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького:

Завідувач кафедри медичної біології, паразитології та генетики, доктор біологічних наук, професор ВОРОБЕЦЬ З.Д.

Кафедра біохімії: завідувач кафедри, доктор медичних наук, професор СКЛЯРОВ О.Я.; доктор біологічних наук, професор ФОМЕНКО І.С.

Кафедра лабораторної та клінічної діагностики: доктор біологічних наук, професор МАКСИМЮК Г.В.

Кафедра біофізики: доктор біологічних наук, доцент ФАФУЛА Р.В.

Кафедра фармакогнозії та ботаніки: доктор біологічних наук, професор ВОРОБЕЦЬ Н.М.

Кафедра мікробіології: асистент КОВАЛЕНКО І.В.

Всього присутніх: 15, з них 11 докторів наук.

Голова засідання: заступник директора з наукової роботи, доктор сільськогосподарських наук, професор ВУДМАСКА І.В.

Секретар засідання: вчений секретар, кандидат сільськогосподарських наук, СМОЛЯНІНОВА О.О.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ: Заслуховування та обговорення матеріалів дисертаційної роботи **Коваленко Ірини Володимирівни** на тему: **“Антимікробна дія декаметоксину та фторхінолонів і їх вплив на аргіназа/NO-синтазну та антиоксидантну системи лімфоцитів крові”**, що подається до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії, за спеціальністю 091 Біологія.

Тема дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії, затверджена вченою радою Інституту біології тварин НААН (протокол № 12 від 20.12.2018 р.). Науковим керівником призначений доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри медичної біології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького- **ВОРОБЕЦЬ З.Д.** (наказ №121-к від 20.12.2018 р.).

Робота виконана в Інституті біології тварин НААН та Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького.

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача наукового ступеня доктора філософії (091 Біологія), про основні положення дисертаційної роботи.

Було задано **39** запитань, на які доповідач дала науково-обґрунтовані та кваліфіковані відповіді та пояснення.

ОБГОВОРЕННЯ:

Рецензент: доктор біологічних наук, с.н.с. ІСКРА Р.Я. Робота важлива для науки, результати досліджень мають теоретичне та практичне значення. Вважаю, що дисертантка розкрила тему дисертаційної роботи, виконала поставлену мету і завдання. У роботі представлений значний об'єм експериментальних досліджень щодо з'ясування дії антисептика декаметоксину та антибіотиків фторхінолонів на грампозитивні і грамнегативні мікроорганізми та їх впливу на аргіназо-NO-синтазну і глутатіонову антиоксидантну системи лімфоцитів крові людини. Але, в процесі аналізу дисертаційної роботи, було виявлено низку зауважень.

1. У змісті дисертації (ст.17) назва розділу 1 «Сучасні погляди на механізм дії декаметоксину та фторхінолонів (огляд літератури)»- не зовсім вдала,

оскільки до цієї назви підходять лише підрозділи 1.1. і 1.2., в той час, як 1.3.-1.6 – більш самостійні підрозділи. На мою думку, варто цю назву дати підрозділу 1.1. розділу огляд літератури, який буде включати два пункти 1.1.1 і 1.1.2.

2. Новизну і практичне значення дисертаційної роботи слід, дещо, доопрацювати. Новизну скоротити ,за рахунок зняття деталізації отриманих результатів досліджень (наприклад, у тексті є зайвим: у скільки разів зростає чи знижується активність ензиму NO-синтази), встановлені результати слід узагальнити. Практичне значення, навпаки, – доповнити, подати відомості про наукове використання результатів досліджень, наприклад, у навчальному процесі.
3. У роботі зустрічаються деякі технічні помилки. Крім цього, використовується термінологія сучасна, поряд із старою, наприклад, «білок» і «протеїн», «азот» і «нітроген». Можливо, варто вживати однотипові терміни. Щодо препарату «декаметоксин» – у тексті зустрічаються скорочення «ДКМ» і «ДМС», що значно заплутує сприйняття текстової інформації.
4. Яка доцільність біологічних досліджень дії лікарських препаратів, що вже застосовуються у медицині?
5. Не зовсім зрозуміло методику проведення визначення прогностичної динаміки чутливості мікроорганізмів до антибіотиків. Чому саме брали до уваги дослідження, протягом 2011-2015 років ?
6. Поясніть, будь ласка, чому за дії декаметоксину концентрація МДА в лімфоцитах знижується, а за дії фторхінолонів – зростає?
7. У багатьох своїх публікаціях за попередні роки Ви є співавтором із іншими науковцями. Який Ваш внесок ?

Однак, виявлені недоліки не впливають на роботу в цілому і на позитивний висновок. Вважаю, що після врахування зауважень -дисертаційна робота може бути представлена до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія.

Рецензент: кандидат біологічних наук, с.н.с. СТЕФАНІШИН О.М.

Вважаю, що ми заслухали дуже цікаву та актуальну роботу, що присвячена вивченню антимікробної дії анестетика декаметоксину й антибіотиків фторхінолонового ряду та їх впливу на аргіназа/NO-синтазну і антиоксидантну системи лімфоцитів крові людини. У роботі- авторка чітко довела, що антисептик декаметоксин і фторхінолони проявляють не тільки бактерицидні та бактеріостатичні ефекти, але й суттєво впливають на клітини макроорганізму, зокрема, на аргіназа/NO-синтазну та глутатіонову антиоксидантну системи лімфоцитів крові людини. Слід зауважити, що в роботі авторка чітко відмітила новизну та практичне значення результатів дослідження та коректно сформулювала висновки, що повністю випливають із результатів досліджень. Щодо зауважень, то вони не є принциповими.

1. Список використаних літературних джерел повинен бути більш сучасним, бажано, за останні 5 років.
2. Потрібно було б детальніше пояснити, чому для біохімічних досліджень використовували лімфоцити периферичної крові, а не інші клітини.
3. Чому в дослідженнях використовували загальну фракцію лімфоцитів, а не розділяли їх, наприклад, на В- і Т-лімфоцити ?
4. В огляді літератури дуже мало приділено уваги антивірусній дії антисептиків та антибіотиків.

Виявлені недоліки не впливають на позитивний висновок щодо роботи. Тому вважаю, що дисертаційна робота може бути представлена до захисту у разову спецраду на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія.

Голова засідання: заступник директора з наукової роботи, доктор сільськогосподарських наук, професор ВУДМАСКА І.В. Обое рецензентів вважають, що дисертаційна робота Коваленко І.В., після врахування вказаних зауважень, може бути представлена до захисту за спеціальністю 091 Біологія.

Завідувач лабораторії імунології, доктор ветеринарних наук, професор ВІЩУР О.І. Дисертаційна робота - цікава, об'ємна. Ми отримали багато інформації щодо впливу антисептиків та антибіотиків на мікроорганізми і макроорганізми. Доповідачка ґрунтовно продемонструвала вплив антисептиків та антибіотиків на глутатіонову антиоксидантну систему та пероксидацію ліпідів у лімфоцитах крові. Все це дуже актуально, оскільки ці сполуки діють не лише на грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми, але й на організм людини. Я думаю, що новизна роботи, насамперед, стосується бактеріоцидних і бактеріостатичних властивостей антисептиків та антибіотиків і їх впливу на такі важливі регуляторні системи лімфоцитів крові, як аргіназо-NO-синтазна та антиоксидантна системи. Слід також зауважити наукову вагомість публікацій за темою дисертації. Все це відповідає вимогам МОН України до дисертацій і я рекомендую роботу до захисту.

Завідувач кафедри біохімії, доктор медичних наук, професор СКЛЯРОВ О.Я. Ми заслухали дуже актуальну роботу, що спрямована, насамперед, на вивчення впливу декаметоксину та фторхінолонів на активність окремих ізоформ NO-синтази та аргінази лімфоцитів периферичної крові. Мені здається, що дисертантка у своїй доповіді не повністю розкрила всі досягнення, виконаної нею роботи. Можливо, потрібно було б більший акцент зробити на новизні роботи, краще поєднати біохімію з мікробіологією. Загалом вважаю, що робота актуальна, відповідає всім вимогам до кандидатських дисертацій і рекомендую її до захисту.

Завідувач лабораторії молекулярної біології та клінічної біохімії, доктор сільськогосподарських наук, с.н.с. ОСТАПІВ Д.Д. Безперечно, робота дуже актуальна. Відповідає всім вимогам МОН України до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Хотів би дати деякі поради. Наприклад, вислів «патентований взірець» щодо декаметоксину, забрати. Перший висновок більш чітко сформулювати. Коли в роботі вказується, що резистентність стафілококу до декаметоксину зростає, наприклад, у 24 рази, то це мало, чи багато? В цілому, враховуючи актуальність, наукову новизну,

практичне значення, великий обсяг проведених досліджень, вважаю, що роботу можна рекомендувати до захисту.

Директор Інституту біології тварин НААН, доктор біологічних наук, с.н.с. САЛИГА Ю.Т. Рекомендую авторці: в роботі чіткіше розставити акценти. В новизні підкреслити, що зроблено вперше. В цьому плані- новизну доопрацювати. Можливо, краще було б біохімічну та мікробіологічну частини роботи поміняти місцями, біохімічну частину- подати спочатку. В доповіді потрібно чіткіше акцентувати увагу на кількості пацієнтів, у яких брали зразки крові. Досліджень проведено багато і складних, тому, потрібно було б- краще їх представити. Загалом, робота актуальна, виконана на сучасному науковому рівні, відповідає поставленим вимогам, тому я підтримую її та рекомендую до захисту.

Науковий керівник, доктор біологічних наук, професор ВОРОБЕЦЬ З.Д. Дякую керівництву Інституту біології тварин НААН за надану можливість тісної співпраці в рамках Угоди про співпрацю між Львівським національним медичним університетом імені Данила Галицького та Вашим Інститутом.

Коваленко Ірина Володимирівна зараз працює асистентом кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. До 2018 року працювала викладачем медичного коледжу. Виконувати дисертаційну роботу почала ще в 2014 році, однак тільки в 2018 році була затверджена тема дисертації. З 2018 року виконання дисертаційної роботи проводить на кафедрі медичної біології. Дуже швидко опанувала основні біохімічні методи досліджень та отримала цікаві дані щодо впливу антисептиків та антибіотиків, не тільки на мікроорганізми, а й на макроорганізм, зокрема, лімфоцити крові, що практично до цього часу не було вивчено. Ірина Володимирівна «влилась» в колектив кафедри, який надавав їй постійну методичну та консультативну допомогу. Ірина Володимирівна досвідчений експериментатор, користується повагою серед студентів і викладачів. Вважаю, що дисертантка врахує всі зауваження рецензентів і

виступаючих, і робота, найближчим часом, буде готова до подання для захисту у разовій спецраді.

Щодо запитань дисертантці, стосовно досліджуваних сполук, то хотів би зазначити, що вплив декаметоксину, його механізм дії на організм людини, фармакокінетику ніхто не вивчав. Всі ці отримані дані є повністю новими.

Враховуючи наукову, методичну та теоретичну підготовку Ірини Володимирівни, її авторитет серед науковців і викладачів університету, вважаю, що вона заслуговує бути доктором філософії за спеціальністю 091 Біологія.

Заступник директора з наукової роботи, доктор сільськогосподарських наук, професор ВУДМАСКА І.В. На мою думку, ми заслухали дуже цікаву та актуальну роботу. У роботі авторка вказує, яким чином декаметоксин проникає в кров людини, однак, щодо цього питання в літературі дані неоднозначні. Оскільки декаметоксин синтезований в Україні, мабуть, авторці треба було б детальніше описати хто, де і коли синтезував цей препарат. Було б доцільно, звернути більшу увагу, в роботі, щодо оксидативного стресу, спричиненого досліджуваними сполуками. Однак, загалом, робота актуальна, виконана на сучасному науковому рівні, в даній праці- використано низку сучасних біохімічних і мікробіологічних методів досліджень, отримано великий обсяг експериментального матеріалу, який узагальнений і статистично опрацьований, робота відповідає вимогам МОН України до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії, тому я підтримую цю роботу та рекомендую до захисту.

ПОСТАНОВИЛИ: заслухавши та обговоривши доповідь і основні положення дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії Коваленко І.В. на тему “Антимікробна дія декаметоксину та фторхінолонів і їх вплив на аргіназа/NO-синтазну та антиоксидантну системи лімфоцитів крові”, та враховуючи те, що дисертаційна робота Коваленко І.В. виконана на актуальну тему, отримані результати і практичні пропозиції мають важливе наукове і практичне значення, постановка і

проведення досліджень, методичні підходи відповідають вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії, члени розширеного сумісного міжлабораторного засідання Інституту біології тварин НААН та співробітників кафедр Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького прийняли наступний висновок:

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційної роботи Коваленко Ірини Володимирівни на тему: “Антимікробна дія декаметоксину та фторхінолонів і їх вплив на аргіназа/NO-синтазну та антиоксидантну системи лімфоцитів крові”, що подається до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія.

Актуальність теми. Пошук і впровадження в клінічну практику нових антимікробних препаратів, до яких буде залишатися висока чутливість збудників інфекційно-запальних захворювань та вивчення їх механізму дії на макроорганізм- є актуальним завданням сучасної медицини, фармації, біохімії. Важливе місце в етіотропній терапії гнійно-запальних ускладнень займають антисептики та антибіотики, що активні стосовно патогенної мікрофлори. Завдяки широкому спектру антимікробної дії, низькій токсичності, задовільним фармакокінетичним властивостям, такий антисептик як декаметоксин та антибіотики – фторхінолони, широко використовуються при лікуванні бактеріальних інфекцій різної локалізації.

Одним із найпоширеніших антисептиків є лікарський препарат «Декаметоксин». На основі нього виготовлені і інші препарати – горостен, декасан, аурідексан, септефріл тощо. Існують дані, що ці препарати мають певний бактерицидний вплив на ряд грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів і, що утворення, стійких до декаметоксину форм, відбувається дуже повільно. Вважають, що вони також володіють імуностимулювальними властивостями.

З іншого боку, для лікування важких хворих із гнійно-запальними захворюваннями, зокрема ,спричинених золотистим стафілококом, широко використовують фторхінолони – ципрофлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин тощо. Ці препарати пригнічують активність ДНК-гірази (ДНК-топоізомерази II) грамнегативних бактерій і ДНК-топоізомерази IV грампозитивних бактерій і, таким чином, порушують біосинтез ДНК та РНК та розмноження мікроорганізмів.

Таким чином, антисептики та антибіотики суттєво впливають на перебіг інфекційного процесу.

Оскільки декаметоксин і фторхінолони володіють гідрофільними та ліпофільними властивостями, вони, прямо через кров ,чи через ранові поверхні, слизові оболонки, шкіру тощо, можуть проникати в клітини, кров, розноситись кров'ю до різних органів і тканин і, таким чином, спричиняти різноманітні біохімічні ефекти. У цьому плані- біологічна дія декаметоксину та фторхінолонів дуже мало досліджена.

Для виявлення патологічних процесів, фізіологічних і біохімічних змін макроорганізму, зокрема, спричинених дією фармпрепаратів, йде пошук нових біохімічних та інших маркерів, застосовуються біохімічні й інші методи досліджень. В цьому аспекті, роль Нітроген (II) оксиду (NO, оксид азоту), як універсального клітинного та тканинного метаболіту в регуляції клітинних функцій і паракринного регулятора міжклітинних і міжсистемних взаємодій, не викликає сумніву.

NO бере участь в модифікації метаболізму ксенобіотиків, порушує вільнорадикальний гомеостаз клітин і, таким чином, існує тісний взаємозв'язок між NO-синтазою та про-/антиоксидантною системами.

Вважається, що лімфоцити периферичної крові є «метаболічним дзеркалом» організму, а, відтак, можуть слугувати моделлю для вивчення впливу антисептиків і фторхінолонів на метаболічні та регуляторні системи клітини макроорганізму.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової теми 35.00.02 лабораторії обміну речовин імені С.З. Гжицького Інституту біології тварин НААН «Створити методологію оцінки негативного впливу фосфорорганічних сполук на організм тварин і людини. Розробити метод захисту організму від можливих негативних впливів фосфорорганічних сполук» (державний реєстраційний номер 0116U001411) та фрагментом планової науково-дослідної теми кафедри медичної біології, паразитології та генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Дослідження функціонально-метаболических резервів стрес-лімітуючих систем організму за екстремальних умов з метою виявлення ефективних способів їх корекції» (державний реєстраційний номер 011101U000121).

Особистий внесок здобувача. Авторка особисто провела патентний пошук, опрацювала літературу, оволоділа необхідними методиками дослідження, виконала експериментальну частину роботи, а також статистичну та економічну обробку даних. Планування досліджень, аналіз та інтерпретацію отриманих даних, формування висновків і пропозицій-проведено, спільно з науковим керівником д. б. н., проф. Воробцем З.Д.

Ступінь вірогідності результатів проведених досліджень та обґрунтованість висновків, що викладені в дисертації. Викладені у дисертації наукові положення та узагальнені на їх підставі висновки, зроблені на основі отриманих даних, у відповідності з первинною документацією. Рівень обґрунтованості результатів проведених досліджень достатній, використані сучасні методи досліджень, результати статистично опрацьовані та отримані вірогідні дані. Кількість варіантів у вибірках відповідає критеріям варіаційної статистики і кореляційного аналізу, що дозволило зробити обґрунтовані наукові висновки та практичні рекомендації.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше проведено комплексне дослідження антимікробної дії декаметоксину та фторхінолонів і їх впливу на аргіназа/NO-синтазну та про-/антиоксидантну системи лімфоцитів крові. Показано, що декаметоксин і його лікарська форма декасан-

проявляють високу мікробіцидну дію на музейні та клінічні штами стафілококів, ентерококів, кишкову паличку та *Candida albicans*.

За мінімальних бактеріостатичних концентрацій обох антисептиків-відсоток адгезованих бактеріальних клітин стафілококів та ешерихій зменшився. У стафілококів і *C. albicans* повільно формується стійкість *in vitro* до декаметоксину. Вперше з'ясовано, що чутливість *S. aureus* до моксифлоксацину є вищою, ніж до ципрофлоксацину та левофлоксацину.

Вперше показано, що декаметоксин та фторхінолони дозозалежно призводять до зростання аргіназної активності в лімфоцитах крові. При цьому, за дії фторхінолонів, активність зростає в ряді: контроль → ципрофлоксацин → левофлоксацин → моксифлоксацин, що прямо корелює з поколіннями фторхінолонів.

За дії на лімфоцити крові декаметоксину- активність cNOS знижується, а активність iNOS- зростає. Встановлено, що моксифлоксацин зумовлює найбільше зниження активності cNOS у лімфоцитах, в порівнянні з іншими фторхінолонами. Фторхінолони не впливали на активність iNOS лімфоцитів, виділених із крові практично здорових жінок. Після індукування активності iNOS пероксидом водню- всі фторхінолони призводили до інгібування активності ензиму. Декаметоксин практично не впливав на пероксидацію ліпідів у лімфоцитах, а всі фторхінолони в різній мірі активують цей процес. Однак, як декаметоксин, так і всі фторхінолони, призводять до зростання глутатіонпероксидазної та глутатіонтрансферазної активностей.

Таким чином, отримано нові дані щодо ефективності впливу декаметоксину та різних поколінь фторхінолонів *in vitro* на різні види патогенних бактерій і грибів і впливу на регуляторні системи лімфоцитів крові – аргіназа/NO-синтазу та глутатіонову антиоксидантну.

Практичне значення отриманих результатів. Доведено виразну антибактеріальну та антифунгальну активність субстанції декаметоксину та готової лікарської форми декасану. Отримані дані щодо впливу декаметоксину та фторхінолонів на лімфоцити крові, обґрунтують розробку нових додаткових

методів діагностики функціонального стану макроорганізму за активностями ензимів глутатіонової антиоксидантної та аргіназа/NO-синтазної систем.

Результати впроваджено в науково-педагогічний процес кафедр медичної біології, паразитології та генетики, а також кафедри біохімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри фармації Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кафедри біомедицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, в наукову роботу ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

Обсяг публікацій автора по матеріалах дисертаційної роботи.

За темою дисертації опубліковано 24 роботи, з яких 14 статей у наукових фахових виданнях (10 – у виданнях рекомендованих МОН України, із них 1 стаття у виданні, що входить у перелік наукометричних баз «Web of Science») та 10 тез доповідей у матеріалах наукових міжнародних і вітчизняних конференцій і конгресів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Kovalenko I.V., Onufrovych O.K., Vorobets N.M., Melnyk O.V., Vorobets Z.D. Arginase/NO-synthase system characteristics in blood lymphocytes under effect fluoroquinolones. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2019;10(2):203-08 (Web of Science). *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
2. Kovalenko I.V., Onufrovych O.K., Melnyk O.V., Korchynska O.S., Vorobets N.M., Vorobets Z.D. Effect of fluoroquinolones on the activity of the glutathione system in the peripheral blood lymphocytes. Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry. 2019;3(87):23-9. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
3. Kovalenko I.V., Onufrovych O.K., Fafula R.V., Vorobets Z.D. Fluoroquinolones influence on the L-arginine/NO system activity in blood lymphocytes. Slovak International Scientific Journal. 2020;1(39):3-6.

(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).

4. Kovalenko I.V., Onufrovych O.K., Fafula R.V., Melnyk O.V., Vorobets Z.D. Characteristics of antioxidant and NO-synthase systems of blood lymphocytes under the action of decamethoxine. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2020;1(88):15-22. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
5. Kovalenko I.V., Onufrovych O.K., Fafula R.V., Vorobets Z.D. Characteristics of kinetic indicators of arginase and NO-synthase isoforms in peripheral blood lymphocytes under the action of fluorohinolones. *Polish Journal of Science*. 2020;28(2):7-13. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
6. Коваленко І.В., Воробець З.Д. Вплив антибіотиків фторхінолонового ряду на активність аргіназо-NO-синтазної системи лімфоцитів крові. Збірник праць XIII Міжнадної міждисциплінарної наук.-практ. конф. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини; 2020 квіт. 3-4; Ужгород; 2020, с. 286-91. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
7. Палій Г.К., Назарчук О.А., Нагайчук В.І., Осадчук Н.І., Палій Д.В., Коваленко І.В. Аналітичне прогнозування чутливості стафілококу до фторхінолонів. *Світ медицини та біології*. 2015;3(51):104-7. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
8. Гончар О.О., Назарчук О.А., Палій Д.В., Коваленко І.В., Яцула О.В., Буркот В.М. Дослідження дії декаметоксину та його лікарських форм на адгезію бактерій. *Світ медицини та біології*. 2015;4(52):103-6. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*

9. Назарчук О.А., Палій Д.В., Коваленко І.В., Гончар О.О., Яцула О.В. Мікробіологічна характеристика резистентності мікроорганізмів до антисептичних препаратів. Вісник проблем біології і медицини. 2015;2(125):282-6. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
10. Гончар О.О., Назарчук О.А., Палій Д.В., Коваленко І.В., Буркот В.М. Антимікробні властивості генериків декаметоксину. Медична та клінічна хімія. 2015;4(61):43-6. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
11. Палій Г.К., Назарчук О.А., Бобир В.В., Гончар О.О., Гридін Т.Я., Палій Д.В., та ін. Оцінка антибактеріальних та протигрибкових властивостей сучасних антисептиків. Мікробіологія і біотехнологія. 2015;4(32):67-74. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
12. Гончар О.О., Назарчук О.А., Палій Д.В., Коваленко І.В., Яцула О.В.. Вивчення антимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів, що містять декаметоксин. Український біофармацевтичний журнал. 2016;1(42):74-8. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
13. Палій Д.В., Яцула О.В., Дудар А.О., Коваленко І.В. Вивчення антимікробних препаратів на адгезивні властивості бактерій. Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(128):174-7. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
14. Палій Г.К., Назарчук О.А., Гончар О.О., Коваленко І.В., Яцула О.В. Дослідження фізико-хімічних, протимікробних властивостей лікарського препарату «декаметоксин». Медична та клінічна хімія. 2016;18(1):36-40. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*

15. Коваленко І.В., Онуфрович О.К., Корнійчук О.П., Воробець З.Д. Вплив фторхінолонів на регуляторну систему аргіназа/NO-синтаза лімфоцитів крові. Підсумкова LXII наук.-прак. конф. присвячена 165-річчю від дня народження І.Я. Горбачевського. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2019 черв.13; Тернопіль; 2019, с. 86-7. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
16. Коваленко І.В., Онуфрович О.К., Корчинська О.С., Корнійчук О.П. Реакція аргіназно-NO-синтазної системи лімфоцитів крові на дію антибіотиків фторхінолонового ряду. 6-th Ukrainian congress for cell biology with international representation. 2019 Jun 18-21; Yaremche, Ukraine; 2019, р. 57. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
17. Коваленко І.В., Онуфрович О.К., Мельник О.В., Корчинська О.С., Корнійчук О.П. Кінетичний аналіз активності ензимів NO-синтазної системи лімфоцитів крові за дії антибіотиків фторхінолонового ряду. Medical and Clinical Chemistry. 2019;3(80):96-7. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
18. Палій Д.В., Коваленко І.В., Салдан Ю.Й., Гончар О.О. Властивості збудників інфекційних захворювань і їх чутливість до антибіотиків, антисептиків. Матеріали всеукраїнської наук.-практ. конф. за участю міжнародних спеціалістів. Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями; 2015 трав. 14-15; Харків; 2015, с. 46. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
19. Гончар О.О., Коваленко І.В. Оцінка формування резистентності у мікроорганізмів до антибіотиків і антисептиків. Матеріали VI міжнародної наук.-практ. конф. молодих вчених; 2015 трав. 15; Вінниця; 2015, с. 38. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*

20. Назарчук О.А., Коваленко ІВ. Аналіз ефективності сучасних антибіотиків, антисептиків щодо збудників госпітальної інфекції. Матеріали щорічної 12-ої наук.-практ. конф. з міжнародною участю приуроченої до Дня науки, 75-річчя інституту, 105-річчя Г.С. Мосінга; 2015 трав. 21-22; Львів; 2015, с. 113-4. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
21. Paliy D., Nazarchuk O., Gonchar O., Saldan Yu., Kovalenko I.V. Microbiology study of modern antiseptic remedies. Abstracts of the International conference for young scientists. Actual problems of microbiology and biotechnology; 2015 Jun 1-4; Odesa; 2015, с. 43. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
22. Nazarchuk O.A., Nahaichuk V.I., Saldan Yu.J., Kovalenko I.V., Burkot V.M. The research of the qualities in non-enzymatic bacteria, isolated from patients with infectious complications. Abstracts book of the II International scientific conference. Microbiology and immunology – the development outlook in the 21st century; 2016 Apr 14-15; Kyiv; 2016, с. 79-80. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
23. Зарицький О.О., Коваленко ІВ. Дослідження антисептичних препаратів у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після травми. Матеріали Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених. Перший крок в науку – 201; 2017 квіт. 26-28; Вінниця; 2017. с. 35. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*
24. Коваленко ІВ., Онуфрович О.К., Воробець З.Д. Вплив декаметоксину на активність ензимів аргіназо-NO-синтазної та антиоксидантної систем лімфоцитів крові. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання

лікарських засобів природного і синтетичного походження, присвяченій 75-й річниці університету та 20-й річниці створення фармацевтичного факультету; 2020 трав. 19-20; Івано-Франківськ; 2020. с. 126-7. *(Дисертантом особисто проведено лабораторні дослідження, матеріали до друку підготовлено у співавторстві).*

Характеристика здобувача в науці. Коваленко І.В. в період 1995–2000 роки навчалась на біологічному факультеті Львівського національного університету ім. Івана Франка. З 2003 до 2018 року працювала викладачем мікробіології Львівського медичного коледжу післядипломної освіти. У 2017 році проходила курс спеціалізації за спеціальністю «Клінічна лабораторна діагностика» (має відповідний сертифікат спеціаліста). В період 2014–2016 роки виконувала мікробіологічну частину дисертаційної роботи на кафедрі мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. У 2018 році на засіданні Вченої ради Інституту біології тварин НААН затвердила тему наукової роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії: “Антимікробна дія декаметоксину та фторхінолонів і їх вплив на аргіназа/NO-синтазну та антиоксидантну системи лімфоцитів крові”.

Коваленко І.В. упродовж 2018–2020 років успішно виконала освітньо-наукову програму навчання, провела наукові дослідження, написала дисертацію, опублікувала за темою дисертації 24 наукові праці.

Отримала позитивний висновок спільного засідання кафедр біохімії та медичної біології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та позитивний висновок про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації фахового наукового семінару лабораторій Інституту біології тварин НААН та кафедр біохімії та медичної біології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Сумлінно ставиться до своїх професійних обов’язків, працює над підвищенням свого професійного рівня, приймає активну участь у науково-практичних конференціях, симпозіумах. В поведінці з працівниками

врівноважена, доброзичлива, **принципова**, вимоглива до себе та оточуючих. Користується заслуженим авторитетом серед колег по роботі.

За час виконання дисертаційної роботи Ірина Володимирівна зарекомендувала себе як здібний дослідник, що може самостійно вирішувати наукові завдання і методично вірно знаходити шляхи їх вирішення, що дозволяє зробити висновок про перспективність її подальшого формування як наукового співробітника.

Мова і стиль дисертації та автореферату. Дисертаційна робота та автореферат написані українською мовою, матеріали викладені у доступному стилі, оформлені відповідно до вимог МОН України та відповідають спеціальності 091 Біологія.

Висновки про науковий рівень дисертанта. Авторка самостійно опрацювала літературу за темою дисертації, обґрунтувала концепцію дисертаційної роботи, забезпечила організацію дослідів, провела статистичну обробку і аналіз отриманих результатів. Більшість лабораторних досліджень виконана автором самостійно. Включені до дисертаційної роботи результати досліджень апробовано на наукових форумах: наукових семінарах кафедри медичної біології (Львів, 2018-2020; Всеукраїнській науково-практичній конференції “Довкілля і здоров’я” (Тернопіль, 2015); Всеукраїнської науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів “Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями” Харків, 2015); VI міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, 2015); Щорічній 12-ій науково-практичній конференції з міжнародною участю приуроченої до Дня науки, 75-річчя інституту, 105-річчя Г.С. Мосінга (Львів, 2015); International conference for young scientists “Actual problems of microbiology and biotechnology” (Odesa, 2015); Науково-практичній конференції “Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні та хірургічні аспекти” (Вінниця, 2015); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання лабораторної діагностики та медицини сьогодні” (Вінниця, 2016); XIII Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених “Перший крок у науку – 2016” (Вінниця, 2016); II

International scientific conference “Microbiology and immunology – the development outlook in the 21st century” (Kyiv, 2016); International scientific conference «Molecular Microbiology and Biotechnology» (Odessa, 2016); Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2017» (Вінниця, 2017); 6-th Ukrainian congress for cell biology with international representation (Yaremche, 2019); LXII Науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2019); XII Українському біохімічному конгресі (Тернопіль, 2019); XIII Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров’я людини» (Ужгород, 2020); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження», присвяченій 75-й річниці університету та 20-й річниці створення фармацевтичного факультету (Івано-Франківськ, 2020).

Рекомендації дисертації до захисту. Дисертаційна робота Коваленко І.В. виконана на високому теоретичному і науково-методичному рівні. Вона за актуальністю обраного напрямку, теоретичною та практичною цінністю отриманих результатів, обсягом експериментальних досліджень, оформленням, публікацією отриманих даних та апробацією результатів на наукових форумах, відповідає вимогам МОН України, які ставляться до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Зважаючи на актуальність теми досліджень, обґрунтованість результатів, наукову новизну, практичне значення та достатню повноту викладення дисертаційних матеріалів, їх опублікування у фахових виданнях, а також відповідність роботи вимогам п. 11 “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 та вимогам «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167, спільне засідання лабораторій Інституту біології

гіперпродукцією активних форм кисню та посиленням процесів ПОЛ, із зниженням активності iNOS?

2. Як дія досліджуваних лікарських препаратів на біохімічні показники лімфоцитів крові буде впливати на ефективність роботи імунної системи людини?

Наведені зауваження не знижують науково-практичну цінність проведеного дослідження. Характеризуючи роботу в цілому можна стверджувати, що вона відповідає профілю 03.00.04 - біохімія. За актуальністю досліджуваної теми, науковою новизною, теоретичною і практичною цінністю, об'ємом експериментального матеріалу, самостійного внеску автора і зроблених висновків дисертація є окремим завершеним дослідженням і відповідає вимогам п.п. 11, 13 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 зі змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015. Вважаю, що Коваленко Ірина Володимирівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія (03.00.04 – біохімія).

доктор біологічних наук,
старший науковий співробітник,
провідний науковий співробітник
відділу біохімії м'язів

Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України  Данилович Ю.В.

24.09.20 р.

