

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Власенко Ірини Георгіївни на дисертаційну роботу

**Задерей Наталії Василівни «Мікробіологічне обґрунтування застосування
антисептичних лікарських засобів з декаметоксином при гнійно-запальних
захворюваннях стафілококової етіології» на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук за спеціальністю**

03.00.07 – мікробіологія

Актуальність теми та її зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Зростання кількості гнійно-запальних інфекційних захворювань, що мають полімікробну природу актуалізує застосування лікарських антисептичних препаратів. Поширення стійких варіантів збудників захворювань, стійких до лікарських препаратів мікроорганізмів, що мають високу вірулентність часто зумовлює розвиток захворювань, які характеризуються важким перебігом. Проте, саме зростання кількості та важкості хірургічних втручань, інструментальних методів діагностики, застосування антимікробних лікарських засобів з метою не лише лікування, а й профілактики захворювань сприяє утворенню стійких форм мікроорганізмів. У зв'язку із швидкою генетичною мінливістю та екологічною пристосованістю збудників особливої актуальності набувають дослідження нових антимікробних препаратів, хімотерапевтичних засобів та антисептиків, які ефективно діють на умовно-патогенні мікроорганізми.

Усе вищевикладене визначає актуальність і вагомість теми дисертаційної роботи Задерей Наталії Василівни, яка присвячена перспективному напрямку мікробіології — обґрунтуванню застосування антисептичних лікарських засобів підв — вітчизняних антимікробних препаратів — декаметоксин, декасан, гростен.

Тема дисертаційного дослідження Н.В. Задерей виконана згідно з планом наукових досліджень комплексних науково-дослідних програм кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України “Експериментальне, клінічне дослідження багатовекторності властивостей антимікробних засобів з використанням їх спрямованого транспортування” (№ державної реєстрації 0110U006916), “Вивчення багатовекторності властивостей лікарського антимікробного препарату декаметоксину та його лікарських форм” (№ державної реєстрації 0115U006000, 2016-2020 рр.).

Наукова новизна основних положень, висновків, практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації. В роботі проведене детальне дослідження та одержано нові дані щодо чутливості до антибіотиків, антисептичних препаратів стафілококів, які виділені від пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями. В дисертаційній роботі представлені нові сучасні дані щодо характеристики профілю, широти спектру протимікробної дії на музейні та клінічні штами стафілококів та інших умовнопатогенних мікроорганізмів, які є збудниками гнійно-септичних захворювань. В роботі обґрунтовано вплив несприятливих факторів на чутливість штамів стафілококів до лікарських препаратів, зокрема рН поживного середовища, мікробне навантаження, різна концентрація білків сироватки крові. Експериментально обґрунтовано доцільність та перспективність використання лікарських препаратів декаметоксин, декасан, горостен для лікування та профілактики стафілококових гнійно-запальних захворювань.

Препарат асперсепт плюс має захист патентом України на корисну модель (патент № 92800; опубл. 2014. Бюл. № 17); розроблено нововведення.

В дисертаційній роботі досліджено дію антисептичних засобів ДКМ, декасану, горостену, гентаміцину на адгезивні властивості стафілококів, формування резистентних варіантів.

Практичне значення отриманих результатів. Особливо слід зазначити вагомість результатів проведеного експериментального мікробіологічного дослідження, яке служить обґрунтуванням використання лікарських антисептичних препаратів ДКМ, ДС, ГС, асперсепту плюс для профілактики, лікування гнійно-запальних захворювань стафілококової етіології.

Важливо відмітити, що результати дослідження протимікробних властивостей ДКМ включено до аналітичної нормативної документації, внесено до Державного реєстру лікарських засобів МОЗ України (реєстраційне посвідчення UA/2180/01/01 від 29.03.2017 р.). Відповідно до наказу МОЗ № 341 ДКМ використовують для промислового виробництва лікарських препаратів. Лікарський антисептичний засіб декасан внесено до Державного реєстру лікарських засобів МОЗ України (реєстраційне посвідчення UA/5364/01/01 від 22.12.2016 р.). Лікарський засіб горостен перереєстровано в Україні. Рішення про перереєстрацію затверджено наказом МОЗ України від 15.01.2015 р. № 11. (реєстраційне посвідчення UA/2048/01/01).

Інструкції по медичному застосуванню декаметоксину, дексану, горостену затверджено Фармакологічним центром МОЗ України. Лікарські антисептичні препарати ДКМ, декасан, горостен рекомендовано Фармакологічним центром МОЗ України для лікування, профілактики вірусних, бактеріальних, грибкових гнійно-запальних захворювань у людей.

Важливо, що результати досліджень вже впроваджені автором у навчальний процес кафедр мікробіології, вірусології та імунології ряду провідних в Україні вищих медичних навчальних закладів: Вінницького національного медичного університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України; Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України; Ужгородського національного університету МОН України; Буковинського державного медичного університету МОЗ України, Харківського національного медичного університету.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації. Обґрунтованість і достовірність основних положень дисертаційної роботи визначені правильністю здійснення усіх етапів планування, вибору методів і обсягів досліджень, адекватних до означеної мети. Наталія Василівна Задерей застосувала класичні та сучасні методи мікробіологічних, морфологічних, біохімічних досліджень, вивчення чутливості стафілококів до антисептиків, антибіотиків; антимікробної чутливості антисептичних препаратів в несприятливих умовах; формування резистентності до антисептиків у мікроорганізмів а також математико-статистичні методи.

В процесі виконання роботи проведено дослідження на 459 музейних та клінічних штамах грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів, в тому числі 140 клінічних штамах стафілококів, виділених у пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями.

Усі етапи досліджень виконані відповідно до плану дисертаційної роботи, логічні та достатні за обсягом для отримання достовірних даних, а тому в цілому дисертаційне дослідження має високу наукову цінність. Достовірність положень базується на виконанні адекватної статистичної обробки отриманих кількісних показників. Поставлені автором завдання дисертаційного дослідження вирішені в повній мірі, проаналізовані, доповнюють і не суперечать сучасним науковим розробкам в даній галузі мікробіології.

Викладені висновки впливають логічно з отриманих результатів досліджень, об'єктивно відображаючи їх, належать дисертантові як підсумок і узагальнення власних досліджень. Практичні рекомендації зроблені кваліфіковано і розкривають подальші перспективи досліджень у цьому напрямку, їх використання для практичної медицини.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем Н.В. Задерей матеріалами можна зробити заключення, що самостійно обрано напрям дослідження, за консультативною участю наукового керівника сформульовано мету та визначено

завдання дослідження. Автор особисто провела інформаційно-патентний пошук та аналіз літературних джерел щодо сучасної мікробіологічної характеристики антимікробних лікарських препаратів.

Здобувачем самостійно обрано методи дослідження. Дисертант особисто вивчила антимікробну протистафілококову активність лікарських антисептичних препаратів декаметоксину[®], декасану[®], горостену[®], декаміну, мірамістину, нітазолу, хлоргексидину; визначила швидкість формування стійкості у бактерій до антимікробних препаратів, встановила вплив несприятливих умов на антимікробну активність антисептиків. Автором проведено математико-статистична обробка отриманих результатів їх аналіз та узагальнення, на основі чого сформульовано висновки та практичні рекомендації. Дисертантом самостійно написано всі розділи дисертації.

Особистий внесок здобувача у всіх опублікованих зі співавторами працях складає рівномірну частку науково-практичної участі кожного співавтора і наводиться за текстом дисертації та авторефераті у списку наукових публікацій.

Повнота викладення та апробації основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій дисертаційної роботи. Основні результати дисертаційної роботи відображені у 34 опублікованих наукових працях: 12 статей у наукових фахових виданнях визначених ДАК України, що включені до міжнародних наукометричних систем Scopus, Index Copernicus; 17 у збірниках з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій, один патент на корисну модель, чотири галузевих нововведення. Усі дані, викладені в зазначених публікаціях, за змістом і за формою відповідають дисертаційному рукопису. Основні наукові положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на 17 міжнародних, всеукраїнських науково-практичних конференціях та конгресах.

Відповідність дисертації профілю спеціалізованої вченої ради.

Дисертація за актуальністю обраної теми, змістом та обсягом матеріалу, науковою новизною, практичним значенням відповідає профілю спеціалізованої вченої ради К 05.600.05.

Ідентичність змісту автореферату і основних положень дисертації.

Структура та зміст дисертації. Автореферат оформлений згідно з новими вимогами ДАК України, за змістом ідентичний дисертації у розрізі висвітлення основних її частин (вступ, викладення основних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку друкованих робіт).

Структура дисертаційної роботи відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, у тому числі змінам, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р.. Робота містить анотацію, вступ, огляд літератури, виклад використаних матеріалів і методів досліджень, три розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення одержаних результатів, висновки і практичні рекомендації, список використаних джерел з 251 найменування (57 джерел латиницею та 194 кирилицею), додатки. Дисертація викладена на 172 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 29 таблицями та 21 рисунком.

У вступі автор обґрунтувала і висвітлила актуальність обраного напрямку дисертаційного дослідження, зазначила мету і завдання, наукову новизну, теоретичну і практичну значимість проведеної роботи. Наталія Василівна вказала взаємозв'язок дисертаційного дослідження з науковими програмами і науково-дослідними темами, свій особистий внесок, рівні апробації, оприлюднення і впровадження результатів досліджень. На підставі оцінювання кожного із зазначених блоків нами зроблено заключення щодо повної відповідності представленій для опоненції дисертації Н.В. Задерій вимогам ДАК України до кандидатської дисертаційної роботи.

Огляд літератури викладено традиційно для дисертаційних робіт, що

дозволило автору висвітлити основні важливі наукові завдання сучасної медичної мікробіології: дослідження шляхів подолання стійкості мікрофлори до протимікробних препаратів; формування резистентності мікроорганізмів до антибіотиків та значимість пошуку нових антисептичних препаратів як перспективних для профілактики та лікування гнійно-запальних ускладнень. Чіткий стиль викладення, достатня глибина вивчення проблеми свідчить про наукову ерудицію дисертанта, творчий підхід і усвідомлений вибір напряму наукових досліджень.

Розділ 2 «Матеріали і методи досліджень» дає цілісну уяву про методичні підходи автора у процесі виконання завдань дослідження. Обрані методики детально описані у розділі, відповідають меті та завданням дисертаційного дослідження. У цілому зазначений розділ відповідає вимогам і дає підставу стверджувати про кваліфікований методологічний підхід автора та сучасний науковий рівень роботи. Належно обрані методи статистичного опрацювання отриманих даних забезпечили достовірність результатів та їх доказовість.

У Розділі 3 дисертаційної роботи, викладено результати вивчення впливу на мікроорганізми антимікробних препаратів. На основі власних спостережень автором проведений детальний аналіз бактеріостатичної активності досліджуваних препаратів на умовнопатогенну мікрофлору.

Наступним етапом було вивчення чутливості умовнопатогенних мікроорганізмів до протимікробних засобів на клінічних штаммах мікроорганізмів, виділених від хворих з гнійно-запальними захворюваннями. Дисертант чітко дотримувалася рекомендацій МОЗ щодо визначення чутливості мікроорганізмів, адекватно здійснила вибір препаратів, які використовувалася у дослідженні.

Оскільки застосування розчинних форм антисептичних лікарських препаратів не завжди забезпечує достатній ефект, промивання розчинами не досягає ефективної концентрації препарату в рані, а згідно з сучасними уявленнями підходи до лікування гнійно-запальних захворювань передбачають

застосування лікарських засобів комбінованої дії, то для підвищення ефективності, скорочення тривалості та зниження вартості лікування гнійно-запальних захворювань шкіри, м'яких тканин, спричинених грампозитивними, грамнегативними бактеріями автором запропоновано використовувати лікарські препарати у фармацевтичній формі присипок, які містять у своєму складі декаметоксин, силікс, поліметилсілоксан, метронідазол. Наступним етапом роботи було розробка ефективного складу присипок та дослідження протимікробних властивостей композицій декаметоксину з сорбентами.

Четвертий розділ дисертації присвячений вивченню дії на мікроорганізми антимікробних препаратів в несприятливих умовах культивування. В розділі охарактеризовано вплив мікробного навантаження на чутливість мікроорганізмів до антимікробних препаратів. Встановлено, що серед препаратів ДКМ виявився найефективнішим антистафілококовим лікарським засобом, який має гарну перспективу для застосування в медичній практиці. Дисертантом досліджено вплив на мікроорганізми антимікробних препаратів в різних умовах рН поживного середовища. Доведено, що лікарський антимікробний препарат ДКМ стабільно зберігає бактерицидну активність (3,47 мкг/мл) в середовищі з рН 7,2; суттєво не змінюється активність ДКМ в слабокислому середовищі (5,38 мкг/мл), що позитивно відрізняє цей засіб від інших антимікробних лікарських засобів. Н.В.Задерей вивчила вплив білків сироватки крові на чутливість мікроорганізмів до антимікробних препаратів та показала, що активність ДКМ, нітазолу, декасану, хлоргексидину в присутності сироватки крові в поживному середовищі характеризується зниженням бактерицидної дії цих препаратів на стафілококи. Доведено, що ДКМ є найефективнішим антимікробним препаратом серед досліджених лікарських засобів. Розділ завершується важливим дослідженням дії антисептичних лікарських препаратів на адгезивні властивості бактерій.

Розділ 5 освітлює дослідження формування у мікроорганізмів резистентності до антимікробних препаратів. В результаті досліджень встановлено, що в процесі формування стійкості до антисептиків спостерігали зміни в морфології стафілококів. Вони характеризувались утворенням гігантських, мілких клітин, втратою гронаподібного розташування. На твердих поживних середовищах стійкі штами утворювали атипові карликові, шороховаті R-форми колоній. Атипові варіанти стафілококів втрачали здатність утворювати пігмент. В процесі утворення R варіантів стафілококи втрачали здатність гідролізувати цукри, багатоатомні спирти в порівнянні з контрольними культурами бактерій. Важливо зазначити, що концентрації ЪДКМ, ДС, ГС, до яких набули в процесі 35 пасажів стійкості три штами стафілококу були нижчими ніж концентрації лікарських препаратів, що випускає фармацевтична промисловість України.

Результати розділу вказували на високу ефективність антисептичних препаратів декаметоксину при лікуванні гнійно-запальних захворювань стафілококової етіології описані доступно, чітко, гарно ілюстровані.

Кожний розділ власних досліджень після викладення матеріалу завершено узагальненням і переліком власних друкованих праць, у яких оприлюднено відповідні результати дисертаційної роботи.

У наступному розділі Наталія Василівна Задерей провела поглиблений аналіз та узагальнення результатів власних досліджень, провівши порівняльний аналіз отримані результати з даними провідних науковців світу і нашої держави, логічно дала тлумачення у суперечливих питаннях.

Висновки відповідають поставленим завданням дисертаційного дослідження, сформульовані чітко, містять власні конкретні дані проведених різнопланових досліджень в процесі виконання дисертаційної роботи.

У практичних рекомендаціях викладені конкретні пропозиції щодо застосування конкретних антисептичних лікарських засобів з декаметоксином при гнійно-запальних захворюваннях стафілокової етіології.

Список використаних джерел представлений у відповідності до вимог МОН України, містить першоджерела вітчизняних і зарубіжних авторів.

У процесі ознайомлення з роботою виявлені окремі фразеологічні недоліки та неточності та незначні зауваження, а саме:

1. У вступі досить коротко викладено актуальність теми та практичне значення одержаних результатів.

2. В огляді літератури було б доцільно детальніше подати мікробіологічну характеристику лікарського антисептичного препарату мірамістину, який відноситься до класу четвертинних амонієвих сполук.

В процесі рецензування рукопису виникли запитання:

1. Як пояснити збільшення кількості стафілококових захворювань в сучасній клініці, наприклад, в офтальмології?

2. Якою чутливістю до антибіотиків характеризуються досліджувані Вами клінічні штами стафілококів?

3. Який механізм антистафілокової дії декаметоксину, декасану, горостену?

Наведені зауваження і запитання не знижують наукової цінності та позитивного оцінювання дисертаційної роботи, а також теоретичного та практичного її значення для охорони здоров'я.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Задерей Наталії Василівни «Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних лікарських засобів з декаметоксином при гнійно-запальних захворюваннях стафілокової етіології», що представлена на здобуття наукового ступеню кандидата

медичних наук за спеціальністю 03.00.07 – мікробіологія, 22 – охорона здоров'я, є завершеною науково-дослідною роботою, що спрямована на вирішення актуальної для проблеми – підвищенню ефективності профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами шляхом мікробіологічного обґрунтування застосування антисептичних препаратів.

За актуальністю та новизною дисертація відповідає вимогам МОН України, сформульованим у п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р. (зі змінами внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015р. та № 567 від 27.07.2016 р.) та «Вимогам до оформлення дисертації», затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. а її автор, Задерей Наталія Василівна, заслуговує на присудження наукового ступеню кандидата медичних наук за фахом 03.00.07 – мікробіологія 22 – охорона здоров'я.

**Завідувач кафедри товарознавства,
експертизи та торговельного підприємництва
Вінницького торговельно-економічного
інституту Київського національного
торговельно-економічного університету
доктор медичних наук, професор**



І. Г. Власенко

Особистий підпис
Власенко І.Г.
ЗАСВІДЧУЮ
Задерей Наталія Василівна