

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, професора кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Дніпровського державного медичного університету Кременчуцького Геннадія Миколайовича на дисертаційну роботу Ісаєнко Олени Юріївни «Мікробіологічне обґрунтування нової стратегії розробки та застосування нативних метаболітних комплексів *Lactobacillus rhamnosus* GG I *Saccharomyces boulardii* для подолання антибіотикорезистентних збудників бактерійних інфекцій», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 64.618.01 ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 03.00.07 – мікробіологія.

Актуальність теми дисертаційної роботи

Сучасною світовою проблемою є постійне збільшення бактерій з множинною і розширеною лікарською резистентністю. Інфекційні хвороби, викликані антибіотикорезистентними збудниками щорічно призводять до 700000 смертельних випадків, а в Європі щороку, по тій же причині, помирає 25 000 осіб. Вирішення цієї надзвичайно важливої проблеми ускладнюється тим, що переважна більшість умовно-патогенних збудників інфекційних хвороб має здатність до утворення біоплівки, а це призводить в 10 – 5000 раз до зниження чутливості патогенів до антибактеріальних препаратів.

На тлі майже вичерпаного потенціалу антибактеріальних засобів найбільш перспективним визнано розробка та застосування метаболітних пробіотиків. Вищезазначене свідчить, що представлена для рецензії робота є актуальною. Вона не тільки спрямована на вирішення ключових задач в медицині, але й пропонує результати, які мають наукове та практичне значення для країни.

Зв'язок теми дисертації з науковими темами, планами, програмами

Дисертаційна робота Ісаєнко О.Ю. проведена в рамках виконання 2 науково-дослідних робіт лабораторії профілактики краплинних інфекцій Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України» (ДУ ІМІ НАМН) впродовж 2016-2021 рр.: «Вивчення біологічних та фізико-хімічних передумов розробки протидифтерійних засобів на основі метаболітів пробіотичних штамів» (галузевий шифр НАМН 129/2016, № держреєстрації 0116U000864) та «Мікробіологічна характеристика нових структурно-метаболітних комплексів лакто- та біфідо- пробіотиків», (галузевий шифр НАМН 146/2019, № держреєстрації 0119U100686).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, їхня достовірність

Дисертантом обґрунтовані наукові положення, зроблено висновки та наведено практичні рекомендації на основі достатньої кількості експериментальних досліджень, що дозволило отримати вірогідні результати. Проведена математико-статистична обробка даних експериментальних досліджень, проаналізовано та узагальнено результати, завдяки чому обґрунтовано підвищення ефективності впливу продуктів життєдіяльності пробіотиків на біооб'єкти і запропоновано оптимальне їхнє застосування, зроблено висновки, які представлені послідовно і являються логічним завершенням дисертаційної роботи, а також надано практичні рекомендації щодо окремого та комбінованого з антибіотиками застосування нативних метаболітних комплексів.

Наукова новизна та теоретичне значення дослідження

В дисертаційній роботі представлено новий напрямок розробки та застосування нативних метаболітних комплексів *Lactobacillus rhamnosus* GG і *Saccharomyces boulardii* для подолання антибіотикорезистентних збудників бактерійних інфекцій. В роботі вперше обґрунтовано оптимальне

використання біологічно активних речовин *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 і *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, як основна діюча речовина, та спільно з антибіотиками, як додатковий препарат, з метою створення засобів подолання важких запальних процесів, обумовлених антибіотикорезистентними бактеріями в планктонній і біоплівковій формах. Автором вперше показана високоактивність нативних речовин *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 та *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, які в низьких концентраціях (від $\leq 0,02$ мг / мл) мали бактерицидний ефект в рівній мірі відносно планктонних і біоплівкових форм патогенних та антибіотикорезистентних умовно-патогенних бактерій. Представлена можливість застосовувати ультразвукові дезінтегратори не лише для власних, а й інших продуцентів пробіотичних мікроорганізмів. Дисертантом обґрунтовано доцільність і адаптовано технічні етапи одержання комбінації метаболітного комплексу *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 і *S. boulardii* CNCM I-745 для посилення протимікробної дії кінцевого продукту проти патогенних бактерій внаслідок спільного вирощування пробіотичних сахароміцетів і лактобактерій в ультразвукових дезінтеграторах пробіотиків. Одержано нові дані щодо пригнічення гемолітичної, лецитовітєлазної активностей, накопичення пігментів (піоціаніну, піовердину, піорубіну) біологічно активними речовинами *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 і *S. boulardii* CNCM I-745. Показано, що протимікробний комплекс *S. boulardii* CNCM I-745 і *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 має більш виражені антиадгезивні і протибіоплівкові властивості. Вперше доведено і представлено в роботі здатність метаболітів *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 і *S. boulardii* CNCM I-745, отриманих за авторськими способами, підвищувати чутливість патогенних і антибіотикорезистентних умовно-патогенних бактерій до антибактеріальних препаратів *in vitro*. Автором вперше запропоновано застосування послідовного використання нативних метаболітних комплексів і комбінацій *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 і *S. boulardii* CNCM I-745 з антибактеріальними препаратами *in vitro*, а також доведено перевагу зазначеного способу

порівняно з окремим випробуванням антибіотику або комбінованим одночасним їхнім впливом. Одержано нові дані *in vivo* на моделі ран шкіри мурчаків, інфікованих антибіотикорезистентним штамом *P. aeruginosa*, ефективності одночасного та послідовного застосування комбінації *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 і *S. boulardii* CNCM I-745 з амікацином, яке сприяло швидшій ерадикації збудника, що в подальшому може бути включено в програму лікування.

Повнота висвітлення результатів дисертаційної роботи в опублікованих працях

Матеріали дисертаційної роботи, результати та висновки представлені в 35 наукових працях (6 – одноосібно), серед них 2 зарубіжні колективні монографії, 20 статей у наукових фахових виданнях, з яких 2 публікації у виданні, що включено до міжнародної наукометричної бази Scopus (Q3), 9 публікацій у виданнях, що включено до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 9 публікацій у виданнях, що включено до інших міжнародних наукометричних баз, 2 патенти України на корисну модель, 2 галузевих нововведення у сфері охорони здоров'я, 9 тез у збірниках міжнародних конференцій.

Автореферат дисертаційної роботи Ісаєнко О. Ю. оформлено згідно з вимогами ДАК України, повністю висвітлює результати й відповідає змісту дисертаційної роботи.

Практичне значення одержаних результатів

Запропоновані методи отримання метаболітних комплексів на основі ультразвукових дезінтегратів пробіотичних мікроорганізмів *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 і *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 з вираженими поліфункціональними властивостями, які стали підґрунтям нової стратегії розробки нативних речовин, захищено двома патентами України на корисну модель й рекомендовано для впровадження на виробничі підприємства для подальшої розробки на їх основі ряду антимікробних засобів, які здатні покращити результативність лікування пацієнтів з

інфекційними хворобами, спричиненими антибіотикорезистентними мікроорганізмами.

Метаболітні комплекси *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 і *S. boulardii* CNCM I-745 рекомендовано для доклінічних випробувань з подальшим введенням в практичну медицину для запобігання розвитку нозокоміальних і хронічних інфекційних процесів у людини.

Основні матеріали дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес і наукову роботу кафедр ХНУ ім. В. О. Каразіна, Харківської державної зооветеринарної академії, Харківського національного медичного університету, НТУ «Харківський політехнічний інститут».

Структура, оформлення і загальна характеристика дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Ісаєнко О. Ю. за оформленням відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 зі змінами та наказу Міністерства освіти і науки від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій». Робота містить вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, дев'ять розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних першоджерел, який включає 481 посилання, 43 таблиці, 48 рисунків, 5 додатків.

У «Вступі» сформульовано актуальність і мету, що підтверджує доцільність обраного наукового напрямку, а практичне значення і наукова новизна, представлені в дисертаційній роботі, показують правильність поставлених задач і їхню реалізацію. В даному розділі дисертації представлено зв'язок з плановими науково-дослідними роботами лабораторії профілактики краплинних інфекцій ДУ «ІМІ НАМН», який свідчить про актуальність та необхідність наукової і медичної галузей щодо зазначеного.

У розділі «Огляд літератури» висвітлено сучасний стан інфекційних хвороб та актуальність розвитку нової стратегії подолання пріоритетних

збудників, обґрунтовано необхідність підвищення ефективності антимікробної терапії, представлено основні механізми набутої резистентності стійких бактерій і сучасний погляд на біоплівкові форми мікроорганізмів, а також недоліки сучасних метаболітів пробіотиків за відомими методами їх отримання.

У розділі 2 «Матеріали та методи досліджень» представлено детальний опис використаних сучасних та класичних методик. Застосована в роботі значна кількість методів і методик дозволила здійснити всебічне вивчення нових нативних біоструктур *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 і *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

У розділі 3 «Результати визначення найбільш активних метаболітних комплексів пробіотичних штамів мікроорганізмів» відмічено вибір пробіотиків, які дисертант взяв для дослідження. Він об'єднав *L. rhamnosus*, яка по даним літератури проявляє високу протимікробну активність і *S. boulardii*, що діє як проти збудників інфекційних хвороб, так і сприяє підвищенню неспецифічної резистентності макроорганізму.

Робота базується на застосуванні фізичних чинників для одержання нативних біоструктур лактобактерій та сахароміцетів. Перевага такого підходу полягає в тому, що саме за допомогою фізичних технологій можна отримати не модифіковані хімічними реагентами біологічно активні речовини природної структури.

В дисертаційній роботі доведена перевага нативних метаболітних комплексів *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 і *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 перед метаболітами, одержаними автором на традиційних живильних середовищах. На основі експериментальних даних показано, що зазначені нативні біоструктури проявляють у невеликих концентраціях широкий спектр протимікробної активності.

Вивчення протимікробного ефекту метаболітних комплексів *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 і *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 проведено при застосуванні різних методів. При використанні пілотного

якісного методу встановлено, що більш виражену активність щодо тест-культур проявляють біоструктури пробіотичних лактобактерій. Проте метаболіти сахароміцетів посилюють протимікробний вплив при застосуванні їх разом з лактобактеріями. Важливо відмітити, що зазначена активність спостерігалася стосовно ентерококів, протейної палочки.

У розділі 4 «Протимікробні властивості біологічно активних речовин» підтверджено кількісним методом оцінки при різних посівних дозах умовно-патогенних бактерій – 0,05 ум. од. і 1,0 од. McFarland виражену протимікробну дію нативних біоструктур лактобактерій, сахароміцетів. При низьких концентраціях бактерій протимікробна дія біоструктур спостерігалася вже при двогодинній експозиції, тоді як збільшення концентрації етіологічно значущих мікроорганізмів до 1,0 од. McFarland приводило до пригнічення розмноження різних збудників, зокрема *Corynebacteria* tox + spp на 42,16 – 91,17 %. При цьому, автор вперше показав, що спільне культивування сахароміцетів і лактобактерій у власних ультразвукових дезінтегратах пробіотиків дозволяє посилити інгібуючу дію біологічно активних речовин, навіть проти антибіотикорезистентних мікроорганізмів.

До поліфункціональних властивостей нативних метаболітних комплексів *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 і *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 слід віднести їх здатність впливати на фактори патогенності патобіонтів: пригнічення гемолітичної, лецитовітелазної активностей та утворення пігментів, зокрема піоціанін, піовердин, піорубін, що приводить до зниження здатності виживання безпігментних варіантів у зовнішньому середовищі.

Можливість нативних біоструктур лактобактерій і сахароміцетів при короткочасній експозиції інгібувати окремі ознаки та фактори патогенності різних мікроорганізмів має практичне значення. Пригнічення здатності *S. aureus* продукувати лецитиназу, що руйнує лецитин клітинних мембран лейкоцитів попереджає розвиток лейкопенії, а інгібування гемолізинів зменшує патогенний потенціал багатьох патобіонтів, зокрема *P. aeruginosa*.

В досліджах встановлено, що зберігання зазначених біоструктур в ліофілізованому стані впродовж 60 днів не приводило до зниження їх протимікробної активності. Крім того, показано, що гіпотермічні умови в режимі (4 ± 1^0) С не забезпечують збереження зазначених вихідних властивостей.

У розділі 5 «Антиадгезивні, протибіоплівкові властивості біологічно активних речовин» дисертаційної роботи приведені результати, які можуть розглядатися разом з вивченням колонізаційної резистентності макроорганізму стосовно окремих представників умовно-патогенних бактерій. Автор показав, що під впливом нативних метаболітних комплексів *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 і *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у патобіонтів міняються адгезивні властивості. Зниження здатності бактерій зв'язуватися з рецепторами епітеліальних клітин може впливати на колонізаційні процеси. Цей розділ роботи не знайшов подальшого розвитку, проте несе важливу інформацію, яка може бути з часом використана при створенні профілактичних препаратів.

В роботі представлені важливі дані відносно ефективності метаболітних комплексів проти біоплівочних форм патобіонтів. Автор розглянув окремі варіанти, які можуть зустрітися в практичній медицині. Метаболітні комплекси в залежності від складу можуть визивати зниження частоти утворення біоплівок (метаболіти лактобактерій, метаболіти лактобактерій і сахароміцетів) або сприяти формуванню біоплівок. Узагальнюючи значний обсяг проведених досліджень стосовно впливу метаболітних комплексів на формування чи руйнування біоплівок, автор дисертації рекомендує керуватися загальним висновком – чим вище протимікробний потенціал біоструктур, тим протибіоплівкова активність фільтратів менше залежить від рівня сформованих біоплівок мікроорганізмів.

Слід зазначити, що проблема боротьби з біоплівочними формами патобіонтів потребує додаткових досліджень. Необхідно визначитися як міняються біологічні властивості збудників бактерійних інфекцій під час

перебування їх в біоплівках, тривалість існування самих біоплівок, а також які природні фактори сприяють руйнуванню цих структур. Проте, буде справедливо вважати, що дисертант знаходиться на плідному шляху вирішення даної проблеми.

У розділі 6 «Вивчення безпечності та складу фільтратів ультразвукових дезінтегратів і метаболітних комплексів» дисертації приділено багато уваги вивченню безпечності кандидат-препаратів. Для цього були використані нормативні методи та проведені випробування за умов *in vivo*. Відсутність шкідливих проявів з боку досліджуваних біоструктур слід вважати важливою рекомендацією для впровадження одержаних біологічно активних речовин в практику.

У дисертації представлені дані біохімічного складу метаболітних комплексів, що має важливе значення для характеристики відтворюваності результатів.

У розділі 7 «Визчення мінімальних інгібуючих концентрацій щодо планктонних і біоплівкових форм бактерій» вивчення МІК та БІК біологічно активних речовин *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 і *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 щодо антибіотикорезистентних бактерій показало, що бактерицидна концентрація зазначених біоструктур по відношенню до *L. amnigena* PR № 284, *S. xerosis* PR № 2635, *P. aeruginosa* PR № 0924, *E. faecalis* PR № 51 були в межах від 0,02 мг/мл білка до 1,1 мг/мл білка. Бактерицидна дія похідних *Lactobacillus rhamnosus*, по даним інших авторів спостерігалася при значно вищих концентраціях (25 – 50 мг/мл білка), що доводить перевагу авторських кандидат-препаратів перед метаболітами, одержаними іншими дослідниками.

У розділі 8 «Комбінований вплив метаболітних комплексів з антибактеріальними препаратами в тестах *in vitro*» показано, що на основі ультразвукових дезінтегратів пробіотичних мікроорганізмів отримано метаболітні комплекси з вираженими поліфункціональними властивостями, які проявляють комбіновану протимікробну активність з антибактеріальними

препаратами та стали підґрунтям нової стратегії розробки нативних кандидат-препаратів. Доведено здатність метаболітних комплексів *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 і *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, отриманих за авторськими способами, підвищувати чутливість патогенних та антибіотикорезистентних умовно-патогенних бактерій до окремих протимікробних засобів. Це важливі результати, які вселяють надію на успішне вирішення проблеми подолання антибіотикорезистентності серед збудників бактерійних інфекцій.

В роботі приділена увага збереженню протимікробної активності біологічно активних речовин *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 і *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (щодо комбінованого впливу з антибіотиками) після знаходження їх впродовж 6 місяців при температурі ($-23 \pm 1^{\circ}$) С. Як свідчать приведені дані, зазначений температурний режим зберігання не впливає на вихідні показники протимікробної активності досліджуваних біоструктур. Ці дослідження доцільно було б в подальшому продовжити. Важливо знати термін зберігання кандидат-препаратів без втрат протимікробної активності, як при більш низьких, так і при високих значеннях температури.

Розділ 9 «Теоретичне обґрунтування перспективності застосування метаболітних комплексів щодо подолання антибіотикорезистентних бактерій» є важливим розділом роботи, який розкриває стратегію застосування кандидат-препаратів. Він присвячений обґрунтуванню оптимального призначення біологічно активних речовин пробіотичних лактобактерій і сахароміцетів для подолання антибіотикорезистентних збудників бактерійних інфекцій. Автор роботи випробував два способи впливу на патобіонти. Послідовне застосування біоструктур та антибіотиків (попередня преінкубація мікроорганізмів з нативними біологічно активними речовинами) має суттєву перевагу перед одночасним застосуванням зазначених протимікробних засобів. Ці дані мають важливе практичне значення.

У розділі 10 «МІК комбінацій метаболітний комплекс і антибактеріальний препарат» встановлено пригнічуючі концентрації нативних біоструктур спільно з антибактеріальними препаратами. Комбіноване застосування метаболітних комплексів *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 і *S. boulardii* CNCM I-745 з антибіотиками спричиняло перехід бактерій з категорії «резистентна» в «чутливу»: *P. aeruginosa* PR № 35 (при комбінуванні амікацину з ML, MLS, MS), *E. faecalis* PR № 95 (ципрофлоксацин з ML), *L. amnigena* PR № 284 (ципрофлоксацин з ML, MLS, MS), що має важливе терапевтичне значення й може після доклінічних досліджень бути впроваджено в практичну медицину.

У розділі 11 «Вплив нативних метаболітних комплексів на розвиток інфекційних хвороб у лабораторних тварин» представлено два напрями досліджень протимікробної активності нативних біоструктур відносно ран, інфікованих антибіотикорезистентним збудником, в тестах *in vivo*. Ефективність дослідних біологічно активних речовин встановлена щодо протимікробної дії при окремому застосуванні метаболітного комплексу *L. rhamnosus* GG з лікувальною та профілактично-лікувальною метою. Автором доведено прискорення загоєння ран, майже на три доби, при попередньому профілактичному нанесенні дослідних речовин, що свідчить про перспективність застосування нативних біоструктур для попередження розвитку інфікування ран.

В даному розділі роботи також показано вивчення *in vivo* комбінованої протимікробної активності метаболітного комплексу *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* з амікацином за двома методами дослідження, а саме послідовному та одночасному впливу зазначених біоструктур та антибіотиків щодо ран, інфікованих антибіотикорезистентним збудником *P. aeruginosa*. Виявлено швидший перехід ран обох груп дослідних тварин (комбіноване нанесення нативних біоструктур з амікацином) із фази запалення в фазу регенерації порівняно з інтактними мурчаками. А також показана перевага послідовного нанесення MLS з амікацином (зменшення КУО та площі поверхні ран)

порівняно з одночасним випробуванням. Завдяки даному дослідженню, в роботі запропоновано оптимальне застосування нативних біоструктур при поєднаному впливі з антибіотиками проти антибіотикорезистентних збудників бактерійної інфекції..

У розділі 12 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» представлено узагальнення результатів проведених експериментальних досліджень, показана перспективність застосування нативних метаболітних комплексів *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* щодо практичної медицини та відмічена їхня ефективність порівняно з сучасними метаболітами пробіотичних штамів мікроорганізмів та антибактеріальними препаратами.

Висновки в повній мірі відповідають результатам дисертаційної роботи та є лаконічними. Зауваження рекомендаційного характеру стосуються висновків: вони не повністю відображають значущість отриманих результатів та перспективність їхнього застосування. Бажано описати позитивні (короткий термін досягнення результатів досліджень, доступність) та негативні сторони (енергетичні затрати, кваліфікація дослідника) дезінтеграційного методу обробки суспензій пробіотичних культур.

Дисертація добре літературно оформлена, проте графічний матеріал можна було б представити більш наглядно.

Зазначені зауваження не впливають на значимість роботи: дисертаційна робота Ісаєнко О. Ю. відзначається актуальністю обраного напрямку досліджень, має вагому теоретичну та практичну значущість у вирішенні проблеми боротьби з антибіотикорезистентними патобіонтами, як у планктонній, так і біоплівочній формах.

Запитання до дисертанта:

1. Чим автор пояснює високий рівень бактерицидної активності речовин *Lactobacillus rhamnosus*, одержаних за авторським способом?

2. Яким чином здійснювалася стандартизація дослідних речовин при визначенні активності метаболітних комплексів за умов "*in vitro*"?
3. Як Ви будете рекомендувати використовувати метаболіти у комплексі з антибіотиками?
4. Виходячи з отриманих даних посилення комбінованого ефекту при послідовному впливі, який передбачає попередню преінкубацію мікроорганізмів у фільтратах пробіотиків і подальше застосування антибактеріальних препаратів, як Ви рекомендуєте встановлювати антибіотик для його застосування (після метаболітів) "*in vivo*"?
5. На Вашу думку, які мішені були у випробуваних тест-культур для дії метаболітних комплексів.

Висновок

Докторська дисертаційна робота Ісаєнко Олени Юріївни «Мікробіологічне обґрунтування нової стратегії розробки та застосування нативних метаболітних комплексів *Lactobacillus rhamnosus* GG I *Saccharomyces boulardii* для подолання антибіотикорезистентних збудників бактерійних інфекцій» за напрямом досліджень і змістом відповідає профілю спеціалізованої вченої ради Д 64.618.01 ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України» та спеціальності 03.00.07 – мікробіологія. Дисертація являється самостійною завершеною роботою й вирішує наукову проблему щодо обмеженості лікувально-профілактичних препаратів метаболітного типу та відсутності нативних немодифікованих високоактивних речовин з багатоспрямованою дією завдяки отриманню метаболітних комплексів на основі ультразвукових дезінтегратів *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 і *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 і застосування їх для подолання важких запальних процесів, обумовлених антибіотикорезистентними бактеріями в планктонній і біоплівковій формах. Докторська робота «Мікробіологічне обґрунтування нової стратегії розробки та застосування нативних метаболітних комплексів *Lactobacillus rhamnosus* GG I *Saccharomyces boulardii* для подолання антибіотикорезистентних збудників бактерійних інфекцій» за рівнем методологічних досліджень, актуальністю, науковою новизною,

практичним значенням відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. зі змінами та Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», які висуваються до докторських дисертацій, а Ісаєнко Олена Юріївна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 03.00.07 – мікробіологія.

Професор кафедри мікробіології,
вірусології, імунології та епідеміології
Дніпровського державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

Кременчуцький Г. М.
Кременчуцький Г. М.

