

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, професора кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Державного закладу «Дніпровського державного медичного університету МОЗ України» Кременчуцького Геннадія Миколайовича на дисертаційну роботу Моїсеєнко Тетяни Миколаївни на тему «Мікробіологічне обґрунтування розробки протимікробного засобу на основі екстракту хмелю вуглекислотного для лікування *acne vulgaris*», подану у спеціалізовану вчену раду Д 64.618.01 ДУ «ІМІ НАМН» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07 – мікробіологія

Актуальність теми

Дисертаційна робота Моїсеєнко Тетяни Миколаївни на тему: «Мікробіологічне обґрунтування розробки протимікробного засобу на основі екстракту хмелю вуглекислотного для лікування *acne vulgaris*» присвячена вирішенню важливого наукового завдання на сучасному етапі розвитку медичної галузі, а саме – підвищенню ефективності лікування вугрової хвороби (ВХ), шляхом мікробіологічного обґрунтування розробки гелей з протимікробними і протизапальними властивостями на основі екстракту хмелю вуглекислотного (ЕХВ) та допоміжних речовин.

Актуальність зазначеного напрямку досліджень обґрунтовується рядом положень, а саме – поширеністю *acne vulgaris* у всіх вікових категоріях населення: майже 80 % людства хоча б один раз у житті мали проблему з ВХ (передусім у віковий період 12–25 років), значний вплив на психоемоційний стан пацієнта, що суттєво погіршує його соціальну адаптацію.

Дисертант акцентує увагу, що проблема вдосконалення лікування, а також подальше вивчення причин розвитку захворювання продовжують залишатися актуальними. У виникненні та розвитку ВХ задіяні генетичні фактори, зміни гормонального статусу, порушення складу і продукції шкірного сала, обміну цинку, процесів перекисного окислення ліпідів, фолікулярний гіперкератоз, зростання рівня мікробної колонізації в *locus morbi*: *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes* та ліпофільних грибів роду *Malassezia*.

Здобувачем проведено ретельний аналіз досліджень вітчизняних та зарубіжних науковців розробки протимікробних засобів на основі рослинної сировини для лікування *acne vulgaris*. Особливої уваги на думку Моїсеєнко Т. М. заслуговує така рослина, як хміль звичайний (*Humulus lupulus L.*). Основними біологічно активними речовинами (БАР), екстракту хмелю вуглекислотного (ЕХВ) які обумовлюють фармакологічну активність є гіркі та поліфенольні сполуки, а також ефірне масло хмелю. Бактерицидні, протизапальні, болезаспокійливі та антиалергічні властивості ЕХВ обумовлюють потенційну терапевтичну ефективність нового лікарського засобу для лікування *acne vulgaris*. Кожне із вищезазначених положень, якими здобувач обґрунтовує актуальність теми дисертаційного дослідження, підтверджено науковими узагальненнями та процитовані в матеріалах дисертації літературні першоджерела.

Дисертаційна робота Моїсеєнко Т. М. виконана у відповідності з планом наукових досліджень НАМН України в лабораторії протимікробних засобів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України» у межах бюджетних НДР «Експериментальне обґрунтування розробки лікарських засобів протимікробної дії з продуктами хмелю для профілактики і лікування запальних захворювань ротової порожнини» (номер держреєстрації 0114U000247); «Розробка протимікробного засобу з екстрактом хмелю для лікування *acne vulgaris*» (номер держреєстрації 0117U002280). Дисертантом виконано дослідження з вивчення спектру і рівня протимікробної активності ЕХВ та гелевих композицій на його основі.

Тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні вченої ради ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України» (протокол № 4 від 26.04.2012 р.).

Отже, тема дисертаційної роботи Моїсеєнко Т. М.: «Мікробіологічне обґрунтування розробки протимікробного засобу на основі екстракту хмелю вуглекислотного для лікування *acne vulgaris*» є актуальною на сучасному

етапі розвитку галузі медичної мікробіології та цілком відповідає пріоритетному напрямку розвитку науки і техніки на період до 2020 року «Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань», згідно закону України № 2519 – VI від 09.09.2010 р. «Про внесення змін до закону України «Про пріоритетні напрями розвитку науки і техніки».

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Використання сучасних методів досліджень, достатня кількість отриманих експериментальних даних, їх статистична обробка та порівняння із даними вітчизняних та зарубіжних науковців дозволило Моїсеєнко Т. М. в дисертаційній роботі обґрунтувати і узагальнити наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

При виконанні роботи дисертантом використано сучасні і адекватні з точки зору поставлених завдань методи досліджень мікробіологічні (дослідження антибактерійної і протигрибкової активності зразків екстракту хмелю вуглекислотного та розроблених на його основі гелевих композицій, вивчення швидкості формування резистентності у мікроорганізмів до ЕХВ щодо бактерій *S. aureus*, *P. acnes* та грибів *Malassezia*, технологічні, фізичні та фізико-хімічні (визначення органолептичних характеристик, показника рН, однорідності, реологічних властивостей, осмотичної активності, термостабільності нової гелевої композиції), морфологічні та математико-статистичні (обробка отриманих даних за допомогою пакету прикладних програм Microsoft Excel 2016 з оцінюванням значень протимікробної активності досліджуваних зразків ЕХВ і гелевих композицій на його основі з препаратом порівняння).

У роботі використано 9 музейних тест-штамів мікроорганізмів (*S. aureus* ATCC 25923, *S. pyogenes* № 16706, *P. acnes* ATCC 6919, *P. acnes* ATCC 11827, *P. vulgaris* ATCC 4636, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *M. furfur* 973, *C. albicans* ATCC 885-653), які були отримані з лабораторії загальної мікробіології з Музеєм мікроорганізмів ДУ «Інститут

мікробіології і імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», ДУ «Дерматології та венерології НАМН України», які задепоновано в музеї патогенних для людини мікроорганізмів в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» (свідоцтва про первісне депонування №№ 27-Д – 31-Д) і 34 найбільш значущих клінічних збудників вугрової хвороби.

Для вирощування мікроорганізмів різних таксономічних груп застосовувались типові рідкі та щільні поживні середовища (Мюллера-Хінтона, сироваткове, бульйон Лурія-Бертані, Сабуро та інші).

Дисертантом для лікування *acne vulgaris* розроблено вісім експериментальних зразків (№№ 1-8) гелевих композицій на основі ЕХВ 1 % та допоміжних речовин, які відрізняються за кількісним і якісним складом.

У дисертаційній роботі вперше доведено повільне формування резистентності у пропіонобактерій та маласезій до 1 % ЕХВ. Встановлено високу протимікробну активність нових гелевих композицій з ЕХВ 1 % та допоміжними речовинами щодо музейних тест-штамів мікроорганізмів. Найвищу протимікробну дію визначено у зразку гелевої композиції № 8.

Ефективність дослідження автором протимікробної дії гелевої композиції № 8 була порівняна із комерційним засобом «Ілон» (Німеччина) аналогічного призначення, який представлено на рику України відносно 34 найбільш значущих збудників вугрової хвороби. Мікробне навантаження при використанні музейних штамів становило приблизно $1,5 \times 10^8$ КУО/мл, що при візуальному контролі відповідає стандарту мутності 0,5 за Mc Farland.

Дисертантом висвітлено результати морфологічної верифікації попередньо проведених розробок зі встановлення ефективності застосування гелевої композиції на основі ЕХВ 1 % у лікуванні ранових ускладнень *acne vulgaris*. Автором вдало розв'язана зазначена проблема за лаштунки резервів експериментального моделювання нозологічного прототипу *acne* та однієї із його патогенетичних версій на лабораторних тваринах (щурах лінії Вістар трьохмісячного віку). Дисертант не лише надає описовий матеріал до

макромікроскопічного профілю нозології (елементи розвитку запальних реакцій, деструктивних змін епідермісу та дерми), нею застосовані прийоми статистичної об'єктивізації отриманих даних (морфометрія та її цифрова аргументація), на що нас налаштовують сучасні наукові пріоритети.

Всі експерименти було виконано не менше ніж у 5 повторах і їх результати пройшли статистичну обробку.

Дисертант детально проаналізував особисті результати експериментів, провів їх критичне порівняння із даними інших дослідників, чітко і логічно сформулював наукові положення та висновки. Запропоновані автором практичні рекомендації ґрунтуються на об'єктивних даних результатів досліджень і відображають доцільність їх подальшого застосування у науковій, медичній та навчально освітніх сферах.

Перераховане вище дозволяє оцінити наукові положення, висновки та практичні рекомендації, викладені в дисертаційній роботі Моїсеєнко Т. М., як цілком обґрунтовані.

Достовірність і новизна положень, висновків та рекомендацій сформульованих у дисертації. Достовірність і новизна положень, висновків та рекомендацій сформульованих у дисертаційній роботі Моїсеєнко Т. М., ґрунтується на: достатньому обсязі виконаних тематичних експериментів; використанні адекватних і загальноновизнаних методів досліджень (мікробіологічних, технологічних, фізико-хімічних, морфологічних, математико-статистичних) для виконання поставлених завдань; специфікації взятих в експерименти штамів мікроорганізмів, поживних середовищ, протимікробних препаратів і реактивів, лабораторних тварин; високопрофесійно виготовлених нових зразків гелей з ЕХВ 1 %, які були досліджені дисертантом; стандартизації робочих суспензій мікроорганізмів та уніфікованості відтворення багаторазово повторених експериментів; дотриманні процедур внутрішнього контролю якості експериментальних досліджень; повноцінної статистичної обробки отриманих результатів та їх об'єктивному аналізу.

У матеріалах дисертації чітко вказано кількість, різновиди і походження використаних на кожному етапі досліджень штамів мікроорганізмів, зразків гелевих композицій з ЕХВ та допоміжними речовинами, застосованих поживних середовищ та лабораторних тварин.

Автором досить детально описано методи досліджень та вказано першоджерела їх запозичення. У роботі наведено отримані результати експериментів із урахуванням п'ятиразових їх відтворень і системою контролю якості проведення експериментів з метою об'єктивного порівняння їх результатів. Визначено різні статистичні абсолютні та відносні показники: середня арифметична величина, її стандартне квадратичне відхилення критерій достовірності відмінності порівняння величин Ст'юдента.

Основне положення наукової новизни дисертаційної роботи Моїсеєнко Т. М. полягає в тому, що вперше мікробіологічно обґрунтовано та розроблено нову протимікробну композицію у формі гелю, що містить: на 100 г наступні інгредієнти: екстракт хмелю вуглекислотного 1,0 г, спирт етиловий 96 % 5,0 г, пропіленгліколь 10,0, карбомер 0,7 г, ПЕО 400 10,0 г, NaOH 10 % розчин 0,9, трілонг Б 0,1 г, вода очищена до 100 г (оптимальний склад) з метою підвищення ефективності лікування *acne vulgaris* (патент на корисну модель № 143589). За результатами досліджень визначено протимікробну дію гелевої композиції № 8 у порівнянні з антисептичним засобом «Лон» (Німеччина) відносно 34 найбільш значущих збудників вугрової хвороби, які належать до різних таксономічних груп. Автором доведено, що нова гелева композиція на основі ЕХВ 1 % та допоміжних речовин характеризується високою протимікробною активністю як до грампозитивних бактерій так і грибів родів *Candida* та *Malassezia*, яка достовірно ($p < 0,05$) перевищувала показники препарату порівняння.

Вищевикладене засвідчує, що сформульовані в дисертаційній роботі Моїсеєнко Т. М. основні наукові положення і висновки є достовірними, а практичні рекомендації обґрунтованими.

Повнота викладу сформульованих у дисертації наукових положень, висновків і рекомендацій в опублікованих працях та авторефераті.

Результати досліджень, основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації кандидатської дисертації Моїсеєнко Т. М. оприлюднено і обговорено на 10 наукових форумах (з'їздах і конференціях), опубліковано на 25 наукових праць (2 одноосібно), серед них: 5 монографій (4 закордонних), 6 статей (1 – у міжнародній наукометричній базі Scopus, 2 - у наукових фахових виданнях України, 3 – у закордонних виданнях), 2 патенти України на корисну модель, 1 технологія, 11 тез доповідей на наукових міжнародних з'їздах та конференціях.

У матеріалах дисертації після викладення наукових результатів кожного її розділу автором представлено перелік власних робіт, в яких ці результати опубліковано.

Автореферат дисертаційної роботи Моїсеєнко Т. М. викладено (на 23 машинописного тексту, містить 2 рисунків і 4 таблиці) із дотриманням вимог МОН України. Автореферат складається із загальної характеристики дисертаційної роботи, основних положень змісту кожного її розділу з результатами досліджень та їх аналізом, висновків, практичних рекомендацій, списку опублікованих праць, анотацій українською, російською та англійською мовами. Матеріали автореферату є ідентичними дисертації, досить ґрунтовно розкривають основні її положення і дозволяють сформулювати повне уявлення про дисертаційну роботу в цілому. Вищевказане, дозволяє мені визначити, що опубліковані праці автора та автореферат повною мірою розкривають основні наукові положення висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи.

Структура, зміст і завершеність дисертаційної роботи.

Кандидатська дисертація Моїсеєнко Т. М. викладена на 161 сторінці машинописного тексту, містить 21 таблицю і 15 рисунків. Структура дисертації класична, складається із вступу, 5 розділів основної частини (огляд літератури, матеріали і методи, 5 розділів експериментальних

досліджень), висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

Вступ автор лаконічно і переконливо обґрунтовує актуальність для медичної галузі вирішення задачі розробки нового вискоєфективного засобу на основі ЕХВ 1% та допоміжних речовин із протимікробними, протизапальними та ранозагоювальними властивостями для місцевого застосування при лікуванні *acne vulgaris*. Висвітлено зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, сформульовано мету визначено основні завдання дослідження для її досягнення, окреслено об'єкт та предмет дослідження, розкрито наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, наведені дані щодо апробації і опублікування останніх, а також відомості про структуру та обсяг дисертації.

Розділ 1 «Огляд літератури» розділ структурований на 3 підрозділи і викладений на 24 сторінках. Проведений аналіз наукової літератури вказує на рівень та глибоке розуміння автором складності досліджуваної проблеми. У розділі глибоко і критично проаналізовано сучасний стан знань відносно: особливостей патогенезу ВХ, проблеми антибіотикорезистентності щодо найбільш значущих збудників ВХ та перспективи її подолання, відображено негативні побічні ефекти протимікробних засобів, які використовуються для лікування ВХ. Дисертант обґрунтовує своєчасність та доцільність розробки протимікробного засобу на основі екстракту хмелю вуглекислотного для підвищення ефективності лікування *acne vulgaris*.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» складається із шести підрозділів в яких наведено данні про кількість і походження типових та клінічних штамів мікроорганізмів, представлено відомості щодо поживних середовищ, екстрактів хмелю вуглекислотного вітчизняного та закордонних виробників і допоміжних речовин, методів визначення протимікробної дії ЕХВ та серії гелевих композицій на його основі, метод дослідження швидкості формування резистентності у бактерій та грибів: *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes* та *Malassezia furfur* відносно

ЕХВ. Дисертантом наведено метод розробки експериментальних зразків гелевих композицій з ЕХВ та допоміжними речовинами, якій повністю відповідає вимогам ДФУ 2 та методи визначення фізичних і фізико-хімічних властивостей нових композицій. Автором представлено відомості про лабораторних тварин, які були використані при проведенні експериментів та методи визначення морфологічних змін у шкірі самців щурів лінії Вістар внаслідок дії гелевої композиції з ЕХВ 1 %. Застосовано також сучасні методи статистичного аналізу отриманих експериментальних даних з використанням Microsoft Excel 2016 і його додаткового компоненту «Пакет аналізу». Повнота викладання дисертантом методів досліджень є цілком достатньою для обґрунтованості їх вибору з точки зору виконання поставлених завдань, забезпечення якості проведення експериментів та можливості їх відтворення.

Розділ 3 «Вивчення протимікробної дії експериментальних зразків екстракту хмелю вуглекислотного вітчизняного та зарубіжних виробників» містить аналіз даних протимікробної активності порівняльного дослідження вітчизняного експериментального зразку ЕХВ (Інститут Полісся НААН України) і ЕХВ (HexahopGold, Німеччина) та ЕХВ (CF, Чехія). На основі результатів досліджень визначено, що всі зразки, володіють високою та помірною протимікробною дією. Автор показує, що зразки ЕХВ вітчизняного та зарубіжних виробників у відношенні грампозитивних тест-штамів мікроорганізмів (*S. aureus* ATCC 25923, *P. vulgaris* ATCC 4636, *P. acnes* ATCC 6919, *P. acnes* ATCC 11827) проявили високу протимікробну активність. У даному розділі встановлено, що до грамнегативних бактерій (*E. coli* ATCC 25922 та *P. aeruginosa* ATCC 27853) протимікробна дія вітчизняного зразку ЕХВ дещо перевищувала показники закордонних зразків ЕХВ. Антимікотична активність вітчизняного зразку ЕХВ відносно тест-штамів *M. furfur* 973, *C. albicans* ATCC 885 – 653 також була на достатньо високому рівні і дещо перевищувала відповідні показники закордонних виробників. Дисертантом в даному розділі встановлено достатньо високу

антибактерійну і антимікотичну активність всіх вивчаємих зразків дещо вищу дію встановлено до вітчизняного експериментального зразку ЕХВ (Інститут Полісся НААН України).

Розділ 4 «Дослідження швидкості формування резистентності у найбільш значущих клінічних мікроорганізмів *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes* та *Malassezia* щодо екстракту хмелю вуглекислотного» у даному розділі дисертантом показано визначальне етіологічне значення представників родів *Staphylococcus*, *Propionibacterium* та *Malassezia* в структурі *acne vulgaris*, і проведені дослідження з визначення швидкості формування резистентності у їх клінічних штамів. Автором проводилось дослідження шляхом послідовних пасажів вказаних тест-штамів мікроорганізмів на відповідних поживних середовищах, що містили зростаючі концентрації ЕХВ. Всього було виконано по 30 послідовних пасажів для кожного мікроорганізму.

Моїсеєнко Т. М. вперше провела дослідження щодо вивчення швидкості формування резистентності до ЕХВ у пропіонобактерій та маласезій. У даному розділі автором показано динаміка поступового зростання резистентності у *S. aureus*, яка спостерігалась починаючи з 20 пасажу із збільшенням МІК у 2-3,5 рази. Зростання стійкості *Propionibacterium acnes* до дії ЕХВ була зафіксована починаючи з 15 пасажу, з більш інтенсивним зростанням на 25 – 30 пасажах, МІК збільшувалась від 2,0 до 3,5 мг/мл, а для грибів роду *Malassezia* у 2 - 3 рази, починаючи з 20 пасажу, МІК знаходилась в межах від 2,5 до 3,0 мг/мл. Проведені дослідження відображають сучасний стан рівня чутливості збудників *acne vulgaris*. Визначені концентрації ЕХВ свідчать про повільну швидкість формування резистентності досліджуваних мікроорганізмів до ЕХВ. Отримані данні результатів експериментів дозволили автору дисертаційної роботи сформулювати положення про перспективність розробки нового протимікробного засобу на основі ЕХВ, який може бути застосований для довготривалого місцевого лікування *acne vulgaris*.

Розділ 5 «Експериментальна серія лікарських композицій з різним вмістом екстракту хмелю вуглекислотного та допоміжних речовин їх фізичні і фізико-хімічні властивості» автором у даному розділі представлено експериментальну серію лікарських композицій у формі гелю на основі ЕХВ та допоміжних речовин, наведено їх фізичні та фізико-хімічні значення. Дисертантом встановлено, що зразок оптимального складу гелевої композиції з ЕХВ 1 % за зовнішнім виглядом має жовто-зелений колір, специфічний запах та є гомогенним. Вивчення стабільності гелевої композиції з ЕХВ 1 % та допоміжними речовинами проводили за визначенням фізичних та фізико-хімічних показників якості (зовнішній вигляд, рН, в'язкість, однорідність) та протимікробної активності протягом 18 місяців через кожні 3 місяці при температурі зберігання не більш 25°C.

Дисертантом визначено показники рН середовища гелю, в яких активна речовина стабільна, проявляє найбільшу протимікробну активність, не викликає подразнення, а лікарська форма має оптимальну консистенцію, знаходяться в діапазоні рН 6,0-7,0. Автор визначила однорідність гелю і встановила, що у разі огляду неозброєним оком у всіх пробірках відсутні видимі частки і відсутні сторонні включення. Дисертантом показано, що гелева форма з ЕХВ 1 % для лікування *acne vulgaris*, є гідрофільною та має у своєму складі як високомолекулярні полімери (карбомер, ПЕО 400), так і багатоатомний спирт – пропіленгліколь, які здатні абсорбувати воду, і володіє вираженими осмотичними властивостями, при температурі 4,0°C, 42,0°C і кімнатній температурі протягом визначеного за методикою часу не розшаровуються, має міцну структуру та не руйнуються.

Дисертантом визначено, що нова гелева композиція з ЕХВ 1 % та допоміжними речовинами за своїми фізичними та фізико-хімічними властивостями відповідає вимогам ДФУ 2 щодо м`яких лікарських засобів.

Розділ 6 «Протимікробна активність нових гелевих композицій з екстрактом хмелю вуглекислотного відносно музейних та клінічних штамів найбільш розповсюджених збудників *acne vulgaris*» складається із

2 підрозділів, в яких включено результати досліджень автора стосовно вивчення протимікробної активності восьми гелевих композицій з ЕХВ 1 % та допоміжними речовинами, що проводили за допомогою метода «колодязів» з використанням дев'яти тест-штамів мікроорганізмів: *S. aureus* ATCC 25923, *S. pyogenes* № 16706, *P. acnes* ATCC 6919, *P. acnes* ATCC 11827, *P. vulgaris* ATCC 4636, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *M. furfur* 973, *C. albicans* ATCC 885-653 та 34 клінічних збудників *acne vulgaris*. Мікробне навантаження становило 0,5 од. за McFarland.

За результатами проведених мікробіологічних досліджень автором встановлена висока протимікробна активність створених зразків гелевих композицій з ЕХВ 1 % та допоміжними речовинами у відношенні грампозитивних тест-штамів мікроорганізмів (*S. aureus* ATCC 25923, *S. pyogenes* № 16706 та *P. acnes* ATCC 6919) та помірна дія до грамнегативних бактерій (*P. vulgaris* ATCC 4636, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853) і грибів *M. furfur* 973 та *C. albicans* ATCC 885-653. Найвищі показники протимікробної активності щодо вивчаємих музейних тест-штамів мікроорганізмів виявились у гелевої композиції № 8. Результати досліджень які викладені в цьому підрозділі, обґрунтовують доцільність і логічну послідовність виконання автором наступних завдань для досягнення поставленої мети роботи у цілому.

На наступному етапі дисертантом було вирішено провести вивчення антибактерійної та антимікотичної дії зразку гелю з ЕХВ 1 % № 8 щодо 34 найбільш значущих клінічних збудників вугрової хвороби. Препаратом порівняння слугувала мазь «Ілон» (Cesra Arzneimittel GmbH & Co. KG, Braunnattstrasse 20, 76532 Baden-Baden, Germany). Автором за результатами проведених мікробіологічних досліджень відібраного зразку гелевої композиції з ЕХВ № 8 на 34 клінічних штамів мікроорганізмів різних таксономічних груп, виділених від хворих на вугрову хворобу, встановлено, що усі піддослідні штами виявились чутливими. Дисертант підкреслює

перевагу нової гелевої композиції з EXB 1 % та допоміжними речовинами за протимікробною активністю, щодо клінічних штамів, яка достовірно перевищувала показники препарату порівняні.

У даному розділі автором показано, що нова гелева композиція на основі EXB 1 % та допоміжних речовин № 8 вирізняється широким спектром і високим рівнем протимікробної активності відносно музейних та найбільш значущих клінічних збудників *acne vulgaris* та перевищує показники препарату порівняння (Ілон, Німеччина).

Розділ 7 «Макромікроскопічні зміни шкіри щурів за умов ускладненого рановою інфекцією *acne vulgaris* та застосування гелевої композиції з екстрактом хмелю вуглекислотного» матеріали дослідження за даним розділом висвітлюють результати морфологічної верифікації попередньо проведених розробок зі встановлення ефективності застосування гелевої композиції на основі EXB 1 % у лікуванні ранових ускладнень *acne vulgaris*. Автором вдало розв'язана зазначена проблема за лаштунки резервів експериментального моделювання нозологічного прототипу *acne* та однієї із його патогенетичних версій на лабораторних тваринах (щурах лінії Вістар трьохмісячного віку). Дисертант не лише надає описовий матеріал до макромікроскопічного профілю нозології (елементи розвитку запальних реакцій, деструктивних змін епідермісу та дерми), нею застосовані прийоми статистичної об'єктивізації отриманих даних (морфометрія та її цифрова аргументація), на що нас налаштовують сучасні наукові пріоритети. Дослідником впевнено доведені факти оптимізації відновних процесів у шкірі щурів за умов застосування гелевої композиції на основі EXB 1 % (поступова організація ранового дефекту із колагенізацією останнього, усуненням проліферативних проявів, інфільтративного компонента, ексудативних реакцій). Морфологічні зміни у групах експериментального спостереження оснащені ілюстративним підтвердженням, що робить дисертаційне дослідження не лише більш жвавим, але й доказовим. Необхідно додати, що актуальним показником значимості остаточної

позитивної оцінки дисертації є доволі широка апробація результатів у сфері профільних науково-практичних вітчизняних та закордонних форумів, публікація матеріалів у рецензованому журналі (бази Scopus, Польща). В цілому розділ справляє враження логічно побудованого, самостійного, новаторського фрагменту роботи.

Висновки включають стисле формулювання здобувачем наукових узагальнень, які в сукупності повною мірою відображають теоретичні та практичні результати роботи і вирішення завдання щодо підвищення ефективності лікування *acne vulgaris* шляхом мікробіологічного обґрунтування доцільності і своєчасності розробки протимікробного засобу у формі гелю на основі екстракту хмелю вуглекислотного 1 % та допоміжних речовин. Новий протимікробний засіб характеризується високою та помірною протимікробною активністю відносно домінуючих різновидів збудників *acne vulgaris* (*Staphylococcus*, *Propionibacterium* та *Malassezia*).

Висновки сформульовані чітко і зрозуміло, їх послідовність та зміст логічно відображає завершеність дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації. У результаті виконання дисертаційної роботи мікробіологічно обґрунтовано та розроблено нову протимікробну композицію у формі гелю, що містить: на 100 г наступні інгредієнти: екстракт хмелю вуглекислотного 1,0 г, спирт етиловий 96 % 5,0 г, пропіленгліколь 10,0, карбомер 0,7 г, ПЕО 400 10,0 г, NaOH 10 % розчин 0,9, трілонг Б 0,1 г, вода очищена до 100 г із високою протимікробною активністю та протизапальною дією для підвищення ефективності місцевого лікування *acne vulgaris*. Отримані результати наукових досліджень дисертаційної роботи Моїсеєнко Т. М. щодо антимікробних властивостей нової гелевої композиції на основі ЕХВ 1 % та допоміжних речовин відносно основних збудників *acne vulgaris* використовуються в навчальних програмах вищих медичних закладів МОЗ України.

Практичні рекомендації впроваджено у формі 2 патентів України на корисну модель (№ 110799, дата опублікування 25.10.2016 р.; № 143589, дата

опублікування 10.08.2020 р.), 4 актів впровадження пропозицій за результатами виконаної дисертаційної роботи.

Список використаних джерел викладено на 26 сторінках із дотриманням чинних бібліографічних вимог МОН України. Список складено в впорядкованому порядку. Всього 209 джерел, з них 128 кирилицею та 81 латиницею.

Зауваження щодо змісту дисертації. Суттєвих зауважень до змісту дисертації немає.

Перелік і суть запитань, які виникли на етапі опонування дисертації:

1. Повільне формування резистентності до мікроорганізмів (*S. aureus*, *P. acnes* та грибів роду *Malassezia*) є наведеним чи пов'язаним з мутаціями? Як довго зберігається? Якщо пов'язане з мутаціями, то яка частота реверсій?
2. Як ви вважаєте, які мішені дії препарату у культур чутливих бактерій? Як змінюється їх морфологія, активність ферментів патогенності або інші властивості?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Кандидатська дисертація Моїсеєнко Тетяни Миколаївни на тему «Мікробіологічне обґрунтування розробки протимікробного засобу на основі екстракту хмелю вуглекислотного для лікування *acne vulgaris*», є актуальною, самостійною, завершеною науковою працею, виконаною на сучасному науково-методичному рівні. Дисертаційна робота містить нові експериментальні результати та науково обґрунтовані узагальнення, які у сукупності вирішують науково важливу задачу в галузі медичної мікробіології – підвищення ефективності лікування *acne vulgaris* шляхом мікробіологічного обґрунтування необхідності та доцільності розробки нової гелевої композиції на основі ЕХВ 1 % та допоміжних речовин, що містить: на 100 г наступні інгредієнти: екстракт хмелю вуглекислотного 1,0 г, спирт етиловий 96 % 5,0 г, пропіленгліколь 10,0, карбомер 0,7 г, ПЕО 400 10,0 г, NaOH 10 % розчин 0,9, трілонг Б 0,1 г, вода очищена до 100 г. Дисертаційна

робота Моїсеєнко Т. М. є завершеною науковою працею та цілком відповідає вимогам щодо кандидатських дисертацій, які визначено в п. 9, 11-13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 із змінами та наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», що висуваються до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07 – мікробіологія.

Офіційний опонент:

**Професор кафедри мікробіології,
вірусології, імунології та епідеміології
Дніпровського державного
медичного університету
д. мед. н., професор**



Кременчуцький Г. М.

Підпис *Г. М. Кременчуцького*
ЗАСВІДЧУЮ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
«...» ... 20... р.

