

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук професора, професора кафедри клінічної імунології і мікробіології ХМАПО Савінової О. М. на кандидатську дисертаційну роботу Моїсеєнко Т. М. на тему «Мікробіологічне обґрунтування розробки протимікробного засобу на основі екстракту хмелю вуглекислотного для лікування *acne vulgaris*».

### АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Однією з важливих проблем сучасності є захворювання, які пов'язані з ураженням мікроорганізмами шкіри і підшкірної клітковини. Провідне місце серед хвороб дерматологічного профілю займає вугрова хвороба або *acne vulgaris* - хронічне поліморфне запальне захворювання сальних залоз і перегландулярних тканин. Широке розповсюдження захворювання відмічено в різних країнах, а саме в Австралії, Бельгії, Китаї і Англії.

В Україні вугрова хвороба реєструється, в основному, в лікувальних закладах дерматологічного профілю, де за частотою звернення в установи займає третє місце і перше місце в структурі косметичної патології. Захворювання припадає на вікову категорію від 16 до 18 років, коли так зване «фізіологічне асне» спостерігається у 43-78 % зростаючого юнацтва.

У останні роки відмічається ріст *acne vulgaris* і в більш молодих вікових категоріях, а також у дорослих. Асне і акнеподібні дерматози, як правило, не призводять до інвалідизації пацієнтів та летальних випадків, але стійкі форми захворювання супроводжуються психічними розладами, різко погіршують якість життя та негативно впливають на соціальну адаптацію.

Лікування *acne vulgaris* проводять антибіотиками, хіміопрепаратами, антисептиками, що призводить до розвитку резистентності мікроорганізмів, появи побічних негативних ефектів. Для усунення негативних наслідків проводяться дослідження в напрямку розробки препаратів на основі рослинної сировини, а саме: на основі біологічно активних речовин хмелепродуктів.

Завдяки тому, що автор мікробіологічно обґрунтовує розробку нового засобу на основі екстракту гелю вуглекислотного для лікування *acne vulgaris* дисертаційна робота Моїсеєнко Т.М. є актуальною і своєчасною.

## **ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ І ТЕМАМИ**

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом наукових досліджень НАМН України в лабораторії протимікробних засобів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України» у межах бюджетної НДР «Розробка протимікробного засобу з екстрактом хмелю для лікування *acne vulgaris*» (номер державної реєстрації 0117U002280), спільно з науковцями «Інституту сільського господарства Полісся НААН України», ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», лабораторією імунології, патоморфології та молекулярної генетики.

Тема дисертаційної роботи «Мікробіологічне обґрунтування розробки протимікробного засобу на основі екстракту хмелю вуглекислотного для лікування *acne vulgaris*» затверджена на засіданні вченої ради ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України» (протокол № 4 від 26.04.2012 р.).

У роботі використані наступні методи дослідження: мікробіологічні, технологічні, фізичні і фізико-хімічні і математико-статистичні.

## **НАУКОВА НОВИЗНА ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

Вперше розроблено серію протимікробних композицій у формі гелю з різним якісним і кількісним вмістом ЕХВ та допоміжних речовин для лікування *acne vulgaris*. Експериментальним шляхом здобувачем вперше визначені протимікробні властивості створених композицій, щодо музейних тест-штамів бактерій і грибів та відібрана найбільш перспективна композиція з оптимальним складом.

Вперше встановлені закономірності швидкості формування резистентності *Propionibacterium acne* і ліпофільних грибів роду *Malassezia* spp до ЕХВ.

Встановлено, що нова гелева композиція на основі ЕХВ з допоміжними речовинами та фізико-хімічними властивостями цілком відповідає вимогам ДФУ 2 щодо м'яких лікарських засобів.

Вперше дисертантом визначено морфологічні зміни і протизапальну дію *in vivo* нової гелевої композиції з екстрактом хмелю вуглекислотного 1%.

### **ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

По матеріалам дисертації одержано два патенти на корисну модель і один на технологію створення протимікробного засобу для лікування *acne vulgaris* і на спосіб для місцевого застосування гелевої композиції з екстрактом хмелю вуглекислотного 1 % для лікування ВХ.

Отримані результати наукових досліджень щодо антимікробних властивостей нової гелевої композиції на основі ЕХВ відносно захворювання *acne vulgaris* використовуються в навчальних програмах вищих навчальних медичних закладів та закладів післядипломної освіти МОЗ України: кафедри клінічної імунології та мікробіології Харківської медичної академії післядипломної освіти (акт впровадження від 18.12.2019р.), кафедри мікробіології, вірусології та імунології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України (акт впровадження від 24.12.2019р.), кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (акт впровадження від 10.12.2019р.).

### **ДОСТОВІРНІСТЬ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ**

Дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні з використанням адекватних та достовірних методик, які відповідають поставленим завданням.

Об'єм проведених досліджень та одержаних результатів достатній для реалізації мети і дає можливість обґрунтувати основні наукові положення та висновки наукового дослідження.

Матеріали дисертації пройшли експертизу з біоетики (протокол № 1 від 20.02.2020 р.). Перевірка матеріалів первинної документації показала повну відповідність усіх первинних матеріалів (акт від 24.11.2020 р.). Цифровий матеріал

повністю базується на одержаних експериментальних даних, статистично проаналізований.

## **НАЙБІЛЬШ СУТТЄВИ РЕЗУЛЬТАТИ, ОДЕРЖАНІ ОСОБИСТО ЗДОБУВАЧЕМ**

Дисертант самостійно провів патентно-інформаційний пошук за темою дисертації, проаналізував дані світової наукової літератури. Автор провів дослідження по визначенню швидкості формування резистентності щодо клінічних ізолятів *S. aureus*, *P. acnes* та грибів роду *Malassezia* до ЕХВ.

Здобувачем розроблено серію протимікробних композицій у вигляді гелю з різним якісним і кількісним вмістом ЕХВ та допоміжних речовин.

Автором досліджено протимікробну дію найбільш перспективного зразку гелевої композиції з екстрактом хмелю вуглекислотного 1 % відносно найбільш значущих клінічних збудників *acne vulgaris*.

Моїсеєнко Т. М. провела *in vivo* на лабораторних тваринах комплексне дослідження з визначення морфологічних змін і проаналізувала протизапальну дію гелевої композиції з екстрактом хмелю вуглекислотного.

## **АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

Основи положення дисертації були представлені та обговорені на 9 наукових конференціях і форумах, а саме: м. Дніпро 2017 р, м. Санкт-Петербург 2016 р., м. Одеса 2017 р., м. Люблін (Польща) 2017 р., м. Чернівці 2018 р., м. Вінниця 2018 р. Канада 2018 р., м. Львів 2019 р., м. Харків 2020 р.

## **ПУБЛІКАЦІЇ**

За матеріалами дисертації опубліковано 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 конгресах, з'їздах, конференціях.

## **ОБСЯГ І СТРУКТУРА ДИСЕРТАЦІЇ**

Дисертаційна робота викладена на 161 сторінці машинописного тексту і складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень,

п'яти розділів власних досліджень, висновків, списку літератури, та 3 додатків. Робота містить 21 таблицю і 15 рисунків. Список використаної літератури включає 209 джерел, з них 128 кирилицею та 81 латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

У вступі розкрита актуальність проблеми лікування вугрової хвороби - *acne vulgaris*.

В огляді літератури представлені дані з епідеміології, етіології, патогенезу, клінічних проявів та диференційної діагностики аспе. Показано, що вугрова хвороба - це хронічне мультифакторне захворювання сальних залоз і перегландулярних тканин.

Далі автор підкреслює, що на шкірі людини знаходиться велика кількість мікроорганізмів різних таксономічних груп.

При ВХ серед збудників найчастіше зустрічаються *S. aureus*, *P. acnes* та ліпофільні гриби роду *Malassezia*.

ВХ не відноситься до інфекційних захворювань, проте роль мікроорганізмів в патогенезі хвороби вченими доведена. Дисертантом також показано, що у хворих, які страждають на аспе, значно підвищується продукція шкірного сала. При зниженні захисних механізмів мікроби проникають у сально-волосяний фолікул, де обумовлюють запальні явища і пустулізацію.

В третьому підрозділі огляду літератури показана перспективність застосування хмелепродуктів для розробки нових лікарських засобів з протимікробною дією для лікування аспе.

У другому розділі розглядаються питання матеріалів і методів дослідження.

Мікробіологічні дослідження з визначенням антимікробної активності ЕХВ та гелевих композицій на його основі проводили з використанням 9 музейних тест-штамів різних таксономічних груп, в тому числі (*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). Автором представлені і дані щодо 34 найбільш значущих клінічних збудників вугрової хвороби.

Дисертантом детально описані методи дослідження, що були використані при:

1. Вивченні швидкості формування резистентності до ЕХВ;
2. Визначенні протимікробної дії екстрактів хмелю вуглекислотного, серії гелевих композицій;
3. Проведенні молекулярно-генетичних досліджень (виділення ДНК грибів зі змивів шкіри і з культур грибів);
4. Розробці експериментальних зразків гелевих композицій з різним вмістом екстракту гелю вуглекислотного та допоміжних речовин.

Все це вказує на високу обізнаність Тетяни Миколаївни.

Особливо слід відзначити детальне та високопрофесійне визначення морфологічних змін у шкірі щурів самців лінії Вістар 3-х місячного віку за умов ускладненого рановою інфекцією *acne vulgaris* та дії гелевої композицій з 1 % ЕХВ.

В розділі 3 автор представив дані вивчення протимікробної дії експериментальних зразків екстрактів хмелю вуглекислотного вітчизняного та зарубіжних виробників щодо музейних тест-штамів.

Аналіз результатів протимікробної активності показав, що всі зразки ЕХВ (Інститут Полісся), ЕХВ (HexahopGold, Німеччина), ЕХВ (CF, Чехія) до музейних тест-штамів мікроорганізмів виявили високу та помірну антибактеріальну і антимікотичну активність децю вища дія була до вітчизняного експериментального зразку ЕХВ Інституту сільського господарства Полісся НААМ України.

Четвертий розділ був присвячений дослідженню швидкості формування резистентності у найбільш значущих клінічних мікроорганізмів *S.aureus*, *P. acne* та грибів роду *Malassezia* щодо екстракту хмелю вуглекислотного.

В огляді зарубіжної літератури дисертантка виявила дані стосовно швидкості формування резистентності у *P.acnes* і грибів роду *Malassezia*.

Проведені дослідження свідчать про повільну швидкість формування резистентності досліджуваних мікроорганізмів до ЕХВ, що доводить перспективність розробки нового протимікробного засобу.

П'ятий розділ представляє дані створення експериментальних серій гелевих композицій з різним вмістом ЕХВ та допоміжних речовин. Дисертантом були вивчені фізичні і фізико-хімічні їх властивості.

Автором доведено, що нова гелева композиція на основі ЕХВ 1 % та допоміжних речовин повністю відповідає за фізико-хімічними властивостями вимогам ДФУ 2.

У шостому розділі відображено протимікробну активність нових гелевих композицій з ЕХВ до музейних і клінічних штамів збудників *acne vulgaris*.

За результатами мікробіологічного дослідження автором була відібрана гелева композиція №8, яка проявила найвищу антибактеріальну і антимікотичну активність.

У сьомому розділі розглянуті питання макромікроскопічних змін шкіри щурів за умов ускладненого рановою інфекцією *acne vulgaris* та застосування гелевої композиції з екстрактом хмелю вуглекислотного.

Комплексне морфологічне дослідження показало, що гелева композиція з ЕХВ 1% впливає на процеси відторгнення рогових мас від поверхні епідермісу, що сприяє очищенню пор шкіри, стимуляції проліферативної активності епідермісу крайових зон рани/поверхні регенерату; спонукає процеси очищення ранового дефекту від клітинного детриту (некротизованих тканин); стимулює ріст та дозрівання грануляційної тканини.

Оцінюючи дисертаційну роботу Моїсеєнко Т. М. треба визнати, що вона виконана на високому науково-методичному рівні з достатньою кількістю спостережень, використанням сучасних методів досліджень і заслуговує позитивної оцінки. Але в процесі рецензування виникли деякі питання:

1. Нової гелевої композиції з екстрактом хмелю вуглекислотного 1 % вплив на процеси загоєння ранової інфекції, обумовленої *P.acnes*?

2. Чим відрізняється нова гелева композиція ЕХВ 1 % від препаратів виготовлених із хмелю в Німеччині і Чехії?

## **ВИСНОВОК ЩОДО ВІДПОВІДНОСТІ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ**

Дисертаційна робота Моїсеєнко Т. М. на тему «Мікробіологічне обґрунтування розробки протимікробного засобу на основі екстракту хмелю вуглекислотного для лікування *acne vulgaris*» є самостійною завершеною науковою працею .

За своєю актуальністю, сучасним науково-методичним рівнем, новизною досліджень і практичним значенням вона цілком відповідає вимогам, щодо кандидатських дисертацій, які визначені в п.п. 9, 11-13 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567 із змінами та у наказі МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07.-мікробіологія.

Офіційний опонент:

**Професор кафедри клінічної імунології  
і мікробіології Харківської медичної  
академії післядипломної  
освіти МОЗ України  
д. мед. н., професор**



**Савінової О.М.**

