

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Корнійчук Олени Петрівни

на дисертаційну роботу аспірантки кафедри мікробіології

Вінницького національного медичного університету

ім. М.І. Пирогова МОЗ України

Багнюк Наталії Анатоліївни

«Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у
важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання
(експериментально-клінічне дослідження)»,

представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.117
у Вінницькому національному медичному університеті
ім. М.І. Пирогова на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи. Явище антибіотикорезистентності мікроорганізмів, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), є однією із найсерйозніших загроз для здоров'я. Стійкість бактерій до антибіотиків зростає з кожним роком. Причиною цього стало надмірне і безконтрольне застосування антибіотиків у медичній практиці.

Антибіотикорезистентність є значною економічною проблемою. За даними ВООЗ, лише в ЄС вартість лікування хворих із захворюваннями, які спричинені резистентними збудниками, оцінюється близько 1 500 000 000 євро на рік. Управління з оцінки технологій США підрахувало, що витрати на боротьбу з антибіотикорезистентністю досягають 0,1-10 млрд доларів США на рік. На тлі нераціонального підходу до застосування антимікробних хіміотерапевтичних препаратів окремі штами бактерій сформували високу стійкість до антибіотиків.

Стрімке поширення антибіотикорезистентності прогностично може призвести до подальшого підвищення рівня летальності від інфекційних

ускладнень. Рівень летальності від інфекцій, спричинених антибіотикорезистентними збудниками, прогностично може сягнути до 2050 р. 10 млн. смертей на рік, що перевищить рівень летальності від онкологічних хвороб. Реалізація стратегії запровадження ефективного плану дій щодо боротьби з явищем антибіотикорезистентності дасть змогу суттєво підвищити заходи з профілактики і лікування інфекцій, спричинених антибіотикорезистентними мікроорганізмами.

Шляхи подолання розвитку антибіотикорезистентності серед опортуністичних мікроорганізмів, що застосовуються натеper, недостатньо ефективні та потребують пошуку нових та альтернативних способів подолання даної проблеми.

Актуальність роботи Багнюк Наталії Анатоліївни полягає в обґрунтуванні ефективності застосування декаметоксину у комплексній програмі лікування важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання. Враховуючи вищенаведене, тема та мета дисертаційної роботи Багнюк Наталії Анатоліївни, що полягають у підвищенні ефективності лікування важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаних із наданням медичної допомоги, шляхом мікробіологічного, клінічного обґрунтування спрямованого застосування антисептичних засобів є актуальними та своєчасними.

Дисертаційна робота Багнюк Наталії Анатоліївни виконана згідно плану науково-дослідної роботи кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М. І. Пирогова і є фрагментом виконання планових комплексних наукових тем «Дослідження біологічних властивостей мікроорганізмів, віднесених Всесвітньою організацією охорони здоров'я до списку «провідних патогенів», що несуть найбільшу загрозу для здоров'я людини, та розробка засобів боротьби з ними» (0117U006903), «Дослідження біологічних властивостей збудників інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, та розробка засобів боротьби з ними» (0123U101070), співвиконавцем яких є здобувачка.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їхня достовірність та відповідність темі дисертації. Автором проведено науково-патентний пошук, вивчено та проаналізовано 155 джерел вітчизняної та зарубіжної літератури, переважно за останні 10 років. Наукові положення, які викладено в дисертації, є обґрунтованими, оскільки базуються на результатах власних мікробіологічних клінічних досліджень. Здобувачкою для виділення мікроорганізмів проведено забір біоматеріалу від 78 пацієнтів, які проходили лікування у Центрі термічної травми і пластичної хірургії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради». Авторкою проведено мікробіологічну ідентифікацію та дослідження біологічних властивостей 159 штамів мікроорганізмів різних видів з використанням загальноприйнятих методів на базі науково-дослідної бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

Багнюк Н. А. проведено дослідження етіологічної структури мікробіоти вогнищ інфекційних ускладнень органів дихання у тяжкохворих, вивчені біологічні властивості домінуючих збудників, їх чутливість до антимікробних хіміотерапевтичних препаратів, експериментально *in vitro* та на лабораторних тваринах, а також клінічно обґрунтована ефективність комбінованої антимікробної терапії засобами різного механізму дії зі спрямованим місцевим введенням антисептичних лікарських препаратів на фоні системної антибіотикотерапії у тяжкохворих з інфекційними ускладненнями органів респіраторного тракту. Кількість проведених досліджень слід визнати достатньою для аргументації наукових суджень та висновків.

Обрахунки та статистичний аналіз одержаних авторкою результатів експериментальних досліджень проведено з використанням ліцензованих прикладних програм “Microsoft Excel 2019” та GraphPad Prism Software 10.1.0. (США, 2023). Загалом, ступінь обґрунтованості та вірогідності результатів дисертаційної роботи підтверджується її чітким дизайном, обраними сучасними методами, наукового пошуку, достатнім обсягом проведених досліджень і

відповідною їх математико-статистичною обробкою, що забезпечили вірогідність отриманих наукових результатів. Вище зазначене дає змогу вважати результати дисертаційної роботи обґрунтованими та значущими. Висновки, практичні рекомендації роботи витікають з результатів проведених досліджень та підтверджують досягнення мети – підвищення ефективності лікування важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаних із наданням медичної допомоги, шляхом мікробіологічного, клінічного обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів.

Представлена дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні та відповідає вимогам щодо проведення наукових досліджень, а викладені наукові положення, висновки, рекомендації цілком відповідають темі дисертації.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертаційної роботи Багнюк Н. А. достатньо повно висвітлені в наукових працях. За матеріалами дисертації опубліковано 24 наукові публікації. Серед них 3 статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 6 статей у міжнародних фахових виданнях, цитованих у наукометричній базі даних Scopus, 1 стаття у науковому виданні іншої держави; результати досліджень презентувались на 10-х науково-практичних конференціях професійного спрямування, та викладені у 14 тезах доповідей, що дозволило впровадити їх у навчальний процес та практичну діяльність лікувальних закладів охорони здоров'я, що підтверджує актуальність та високий науковий рівень публікацій дисертантки.

Наукова новизна одержаних даних. У дисертаційній роботі викладені оригінальні дані результатів наукових досліджень, одержано оновлені дані, які засвідчили, що в межах лікувального закладу третинного рівня надання допомоги грамнегативні бактерії (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* та *Enterobacter* spp.) виділяли як збудники ускладнень дихальних шляхів у критичних хворих у 8,9 разів частіше, ніж грампозитивні мікроорганізми.

Авторкою одержано дані щодо чутливості домінуючих збудників вентилятор-асоційованої пневмонії та бронхітів у пацієнтів відділень інтенсивної терапії, зокрема важкообпечених, відповідно до оновлених стандартів EUCAST.

Виявлено, що (76,5 %) штамів *P. aeruginosa* проявляли полірезистентність, причому (51,0 %) із них були стійкими до всіх антибіотиків. *K. pneumoniae* проявляли резистентність до усіх досліджуваних антибіотиків у 9,3 % випадків. Частки резистентних ізолятів роду *Acinetobacter* до бета-лактамних антибіотиків коливалися в межах 76,3 – 100,0 %.

Дисертанткою вперше встановлено основні фенотипові резистотипи домінуючих збудників респіраторних ускладнень у важкохворих з опіками та травмами. Три основні фенотипові резистотипи у *P. aeruginosa* (резистентні до усіх груп антибіотиків – 54,9%, резистентні лише до цефазоліну – 19,6%, резистентні до цефазоліну та фторхінолонів – 17,6%); три основні фенотипові резистотипи *K. pneumoniae* (резистентні до усіх бета-лактамів - 34,9 %; резистентні до усіх антибіотиків, окрім амікацину, цефалоспоринів III-V покоління, карбапенемів і тетрацикліну (непродуценти бета-лактамаз широкого спектру) – 11,6%; резистентні до усіх антибіотиків – 9,35 %).

Авторкою показано, що для штамів *A. baumannii* відповідного біотопу притаманні чотири провідні фенотипові резистотипи, а саме: резистентні до усіх антибіотиків, окрім тетрацикліну (18,4 %); резистентні до усіх антибіотиків, крім тетрацикліну та карбапенемів (15,8 %); резистентні до усіх антибіотиків, окрім тетрацикліну і аміноглікозидів (13,2 %); резистентні до усіх антибіотиків (7,9 %).

На основі отриманих результатів чутливості до антибіотиків різних груп ізолятів *Enterobacter* spp., що колонізували дихальні шляхи важкохворих з ускладненнями органів дихання, авторкою встановлено два основні фенотипові резистотипи. Результати висвітлюють нові дані щодо визначених дисертанткою двох основних фенотипових резистотипи *S. aureus*, які колонізували дихальні шляхи у важкохворих з нозокоміальними

ускладненнями органів дихання (резистентні до усіх бета-лактамів та аміноглікозидів (31,3%); резистентні до аміноглікозидів, тетрацикліну і ванкоміцину (25,0%)).

Отримано нові дані щодо наявності генетично детермінованої стійкості до карбапенемів серед грамнегативних бактерій, зокрема, показано що ізоляти, які мали ген *blaVIM* найчастіше зустрічали серед представників родів *Pseudomonas* та *Klebsiella*, що перевищували 40,0%. На основі аналізу результатів досліджень одержано нові дані щодо феномену статистично достовірного співвідношення індексу антимікробної резистентності мікроорганізмів за фенотиповими ознаками з їх генетичними резистотипами.

В роботі вперше доведено синергічний вплив антисептика декаметоксину (ДКМ) на протимікробну дію антибіотиків різних хімічних класів щодо клінічних штамів бактерій, виділених з дихальних шляхів хворих з опіками. Багнюк Н.А. встановила, що клінічні штами золотистого стафілококу відновлювали фенотипову чутливість до амоксициліну/клавуланату, меропенему. Новизною визначаються результати щодо достовірно встановленого позитивного впливу суббактеріостатичних концентрацій ДКМ на підвищення чутливості умовно-патогенних мікроорганізмів, які колонізували дихальні шляхи обпечених з інфекційними ускладненнями, пов'язаними з штучною вентиляцією легень, а саме клінічних штамів *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* та *A. baumannii* до антибіотиків резерву.

Одержані авторкою результати експериментальних досліджень продемонстрували можливість моделювання ацинетобактерної та стафілокової інфекції у мишей шляхом інтраназального введення даних мікроорганізмів тваринам, які знаходяться під дією інгаляційного наркозу та дозволили вперше довести, що інгаляційне введення антисептика ДКМ сприяє зниженню більш як вдвічі летальності лабораторних мишей при моделюванні у них ацинетобактерної і стафілокової респіраторної інфекцій.

Авторкою вперше обґрунтовано та мікробіологічно і клінічно підтверджено ефективність інгаляційного використання ДКМ у складі

комплексної терапії пацієнтів із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів на тлі опікової травми, які отримували респіраторну підтримку шляхом штучної вентиляції легень. Вперше встановлено, що спрямоване інгаляційне застосування ДКМ у такої категорії хворих водночас з раннім відновленням ряду визначальних клінічних показників сприяє зниженню рівня запрограмованої загибелі еритроцитів ($p < 0,001$), та ранньому зниженню ознак оксидативного стресу ($p < 0,01$) в еритроцитах (через 96 год від початку терапії).

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Результати дисертаційного дослідження Багнюк Н.А. доповнюють існуючу наукову інформацію щодо домінуючих умовно-патогенних мікроорганізмів, як потенційних збудників інфекційних ускладнень органів дихання у важкохворих відділення інтенсивної терапії та опікового центру на прикладі лікувального закладу третинного рівня надання допомоги.

Одержані авторкою результати дають змогу поглибити сучасні уявлення щодо чутливості проблемних збудників інфекційних ускладнень органів дихання, пов'язаних з наданням медичної допомоги, на прикладі клінічних штамів неферментуючих грамнегативних бактерій *P.aeruginosa*, *A. baumannii*, а також ентеробактерій *K.pneumoniae*, *Enterobacter* spp. та домінуючого грампозитивного чинника інфекційних ускладнень, пов'язаних з респіраторною підтримкою в обпечених, *S.aureus* до антибіотиків, антисептиків - бігуанідів, октенідину, четвертинних амонієвих сполук.

Результати дисертаційної роботи доповнюють новими даними уявлення про особливості комбінованого впливу антисептичного препарату на основі декаметоксину з антибіотиками, для яких зафіксовано відновлювальний вплив на фенотипову чутливість виділених від хворих штамів мікроорганізмів до антибіотиків, які застосовують в схемах лікування пацієнтів з вентилятор-асоційованими респіраторними ускладненнями. Наведено нові дані щодо високої ефективності інгаляційного введення антисептика декаметоксину в зниженні летальності та показників мікробного навантаження легень при

респіраторній ацинетобактерній та стафілоковій інфекції за результатами експериментального дослідження на мишах.

Практичне значення результатів полягає у доповненні уявлень про те, що додаткове використання в протоколі стандартного лікування спрямованого інгаляційного застосування ДКМ у пацієнтів із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів на тлі опікової травми, забезпечує позитивний клінічний ефект, який супроводжується достовірно ранніми змінами у бік нормалізації відповідних клінічних та лабораторних показників (температури тіла, сатурація O_2 крові - на 9,9 %, кількість мокротиння у пацієнтів через 48 год від початку комбінованої терапії), а також - помітним зниженням мікробного навантаження аспірату дихальних шляхів, починаючи з 5-ї доби лікування у 2,0, статистично значущим зниженням сукупності трьох основних показників ериптозу в т.ч зменшенням ознак оксидативного стресу еритроцитів (через 96 год, $p < 0,001$), порівняно зі стандартною схемою терапії.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає також в обґрунтуванні та клінічному підтвердженні доцільності та ефективності інгаляційного застосування 0,02% декаметоксину у комплексному лікуванні важких хворих з респіраторними інфекційними ускладненнями. Аерозольне застосування запропонованого антисептика сприяє ранній ерадикації домінуючих збудників ВАП та нозокоміальних бронхітів, зниженню ступеня оксидативного стресу в еритроцитах та рівня ериптозу, швидшому покращенню клінічних показників пацієнтів, що, в свою чергу, скорочує термін лікування.

Матеріали дисертаційних досліджень про спектр та властивості проблемних збудників інфекційних ускладнень органів дихання важкохворих, доцільність та ефективність інгаляційного застосування 0,02% декаметоксину у комплексному лікуванні важких хворих з респіраторними інфекційними ускладненнями використовуються в лекційному курсі та при проведенні практичних занять на кафедрах мікробіології та паразитології з основами імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова; мікробіології та вірусології

Буковинського державного медичного університету; мікробіології, вірусології та імунології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України. Результати дисертаційного дослідження також були впроваджені в клінічну практику галузі охорони здоров'я, а саме лікувальну роботу Центру термічної травми і пластичної хірургії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова Вінницької обласної ради», КНП «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради».

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертація викладена українською мовою на 191 сторінці комп'ютерного тексту, основний зміст – на 127 сторінках, робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що включає 155 найменувань (127 джерел латиницею та 28 кирилицею), додатків. Робота ілюстрована 17 таблицями та 34 рисунками.

Дисертацію написано державною мовою за класичною структурою. Всі розділи дисертації викладено чітко із дотриманням структури роботи відповідно до дизайну дослідження.

У **«Вступі»** стисло викладена актуальність теми дисертації, сформульовані мета і задачі дослідження, представлено загальну характеристику роботи. Загалом, вступ написано за загальноприйнятою схемою.

У **першому розділі** дисертації, який є достатній за обсягом (до 20 % від загального обсягу роботи), представлено ретельно проведений аналіз сучасної вітчизняної та зарубіжної наукової літератури стосовно сучасного стану проблеми мікробіологічної характеристики структури та властивостей провідних збудників інфекційних ускладнень органів дихання у важко хворих та пошуку перспективних та новітніх методів профілактики та лікування важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання.

У *другому розділі* описано дизайн, матеріали та використані методи дослідження. Наведено характеристику досліджуваних лікарських антисептичних препаратів, характеристику пацієнтів, які брали участь у дослідженні, обсяг методів мікробіологічного дослідження клінічного матеріалу, ідентифікації виділених мікроорганізмів, методику вивчення чутливості виділених мікроорганізмів до протимікробних препаратів, методи молекулярно-генетичного дослідження детермінант резистентності серед збудників респіраторних інфекційних ускладнень у важкохворих, методику визначення ефективності використання антисептика ДКМ в експериментальних моделях респіраторних бактеріальних інфекцій у мишей. У розділі висвітлені клініко-лабораторні методи дослідження ефективності антисептика ДКМ при інфекційних ускладненнях дихальних шляхів у пацієнтів з опіковою травмою, описані математико-статистичні методи дослідження. Загалом обрані методики цілком адекватні для досягнення поставленої мети та розв'язання сформульованих конкретних завдань роботи.

Третій розділ дисертації Багнюк Н. А. присвячений характеристиці мікробного спектру збудників інфекційних ускладнень органів дихання у важкохворих та дослідження їхньої чутливості до антибіотиків, визначенні генетичних детермінант оксациліназної та метало-беталактамазних властивостей досліджуваних клінічних штамів домінуючих грамнегативних мікроорганізмів.

У *четвертому розділі* дисертаційної роботи викладено результати поглибленого дослідження біологічної активності антисептиків різних хімічних класів щодо збудників інфекційних ускладнень органів дихання у важкохворих.

На основі результатів дослідження авторкою показано видову специфічність чутливості виділених збудників інфекційних ускладнень, що відрізнялась в залежності від хімічної будови антисептика. Проведеними дослідженнями Багнюк Н.А. було доведено високу ефективність антисептика декаметоксину, як у пригніченні, так і знищенні клінічних штамів *A. baumannii*, в порівнянні з розчинами хлоргексидину, октенідину та полігексаніду ($p \leq 0,05$).

На підставі результатів вивчення протимікробної дії антисептиків показано, що найвищу біологічну активність декаметоксин проявляв щодо *S. aureus*, *Enterobacter spp.* та *A. baumannii*. Менш чутливими виявились *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa*.

Розділ містить результати досліджень чутливості полірезистентних збудників респіраторних ускладнень у важкохворих до антибіотиків в присутності декасану. Наведені дані дозволили встановити, що клінічні штами золотистого стафілококу у присутності суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину відновлювали фенотипову чутливість до амоксициліну/клавуланату, меропенему та змінювали категорію із стійких до антибіотика на чутливих при підвищеній експозиції у випадку застосування захищених пеніцилінів та цефтріаксону.

Розділ містить експериментальні дані щодо здатності декаметоксину в суббактеріостатичних дозах достовірно підвищувати чутливість *P. aeruginosa* та *A. baumannii* до основних антипсевдомонадних антибіотиків в 4,6 - 7 разів та 5,3-8,2 разів відповідно та *K. pneumoniae* в 2,2-4,6 рази. Загалом матеріали розділу чітко структуровані і викладені доступною для сприйняття мовою з дотриманням науково-публіцистичного стилю.

У п'ятому розділі, який присвячений дослідженню ефективності використання антисептика декаметоксину на експериментальних моделях респіраторних бактеріальних інфекцій. Встановлено, що при інгаляційному введенні антисептика ДКМ спостерігається зниження летальності при змодельованій у мишей ацинетобактерній і стафілококовій інфекції.

Достовірно доведено переваги запропонованого авторкою способу прицільного інгаляційного введення антисептичного препарату декаметоксину респіраторній ацинетобактерній інфекції. Показано мікробіологічні зміни у легнях мишей, інфікованих *A.baumannii*. Описано чітку тенденцію зниження мікробного навантаження в динаміці в контрольній групі, що свідчило про пролонгацію запальних змін в легнях мишей (на 5-ту добу до $1,8 \times 10^4$ КУО/г) та показано чітку різницю в показнику кількості КУО/г легень інфікованих

тварин при інгаляційному введенні декаметоксину, що була достовірно меншою і становила $2,4 \times 10^2$ КУО/г.

Наведено експериментальні дані ефективності інгаляційного застосування декаметоксину у тварин, інфікованих *S. aureus*, які свідчили про подібне зниження рівня бактеріального навантаження у легенях лабораторних тварин до $1,0 \pm 0,2 \times 10^2$ КУО/г, яке достовірно було в 100 разів менше, ніж у групі мишей без лікування.

Автором детально описано результати дослідження структури легень, уражених ацінетобактеріями та золотистим стафілококом, встановлено позитивну динаміку, що підтверджено достатнім ілюстративним матеріалом у вигляді фото гістологічних зрізів.

У *шостому розділі* викладено детальний опис динамічних змін клінічних характеристик стану пацієнтів з інфекційними ускладненнями органів дихання на тлі опікової хвороби в залежності від тактики антимікробної терапії. В розділі проведено оцінку клінічних параметрів, мікробіологічних показників мікробного навантаження в осередку інфекційно-запального ураження, викладено результати оцінки рівня ериптозу та оксидативного стресу еритроцитів з використанням сучасних методів потокової цитометрії, що переконливо та аргументовано дозволило авторці встановити ефективність антимікробної терапії зі спрямованим місцевим введенням лікарського засобу на основі декаметоксину у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаними з тривалою штучною вентиляцією легень.

У розділі *«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»* об'єднано та систематизовано отримані результати дисертаційного дослідження. Для обґрунтування основних положень дисертації авторкою проведено широке обговорення результатів власних досліджень, що побудоване на об'єднанні власне одержаних фактичних даних та їх порівняння з відомими даними наукової літератури. Автор дисертації підкреслила актуальність наукової задачі, зокрема, важливість підвищення ефективності лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями, пов'язаними з проведенням

респіраторної підтримки, проведено коректне порівняння їх з даними інших авторів, представлено власне бачення та розуміння науково-практичної задачі та можливих шляхів її розв'язання.

Дисертація завершується чітко сформульованими автором конкретними висновками, які базуються на результатах проведених досліджень та експериментально обґрунтованими практичними рекомендаціями. Висновки, які наведені в дисертації, зроблені на основі визначення їх статистичної вірогідності, повністю відповідають поставленим завданням дисертаційного дослідження, відображають зміст роботи та свідчать про досягнення поставленої мети, викладені логічно і послідовно.

Список використаних джерел представлений у відповідності до вимог МОН України (бібліографія оформлена за АРА стилем), містить першоджерела вітчизняних і зарубіжних авторів включно до 2024 р.. Додатки містять інформацію, яка характеризує рівень апробації матеріалів дисертаційної роботи, публікацію їх у наукових виданнях, а також результати їх впровадження у педагогічний процес закладів вищої медичної освіти України та у лікувальну роботу закладів охорони здоров'я.

Водночас із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи слід висловити ряд *зауважень* щодо її змісту та оформлення, а саме:

1. В роботі зустрічаються поодинокі стилістичні та пунктуаційні неточності.

2. В розділі «Матеріали і методи» викладено деякі загальновідомі стандартні методики, в тому числі деякий інструктивний матеріал, деталізований опис яких наводити не обов'язково, можна обмежитися лише посиланням на джерело літератури з характеристикою відповідної методики. В цьому ж розділі авторкою вжито термін «мікрофлора» (С. 42), на противагу якому доцільніше було б застосувати «мікробіота».

3. В роботі авторкою часто вжито термін «ізоляти», на нашу думку, використання саме даного терміну не завжди є доречним в роботі, зокрема при

описі антимікробної чутливості культур мікроорганізмів, після їхньої видової ідентифікації за доцільне використовувати поняття «штам».

4. В шостому розділі авторкою подано цікаві та доказові результати дослідження рівня мікробного навантаження, показників ериптозу і оксидативного стресу еритроцитів та ряд клінічних показників, які мають вагомe значення для повного розуміння ефективності запропонованого інгаляційного застосування антисептичного лікарського препарату декаметоксину в комплексному лікуванні вентилятор-асоційованих інфекційних ускладнень, проте слід визнати, що детальний опис кожного наведеного клінічного показника (температура тіла, частоти дихальних рухів, частоти пульсу, рівень сатурації) суттєво перевантажує розділ описовою складовою.

Під час ознайомлення з роботою до дисертанта виникли такі *запитання*, на які бажано дати відповідь у процесі наукової дискусії:

1. З чим пов'язаний механізм відновлення чутливості штамів відповідних видів бактерій за одночасного впливу декаметоксину?

2. У дисертації показано, що генетично детермінована стійкість до антибіотиків в основному корелює з фенотиповими проявами. За яких умов не спостерігається змін з боку чутливості виділених від хворих штамів збудників інфекційних ускладнень при виявленні у них відповідних генів резистентності?

3. Ґрунтуючись на одержаних Вами результатах чутливості до антибіотиків і визначених резистотипів провідних збудників респіраторних інфекційних ускладнень, які антибіотики для емпіричної терапії важкохворих з опіками Ви порекомендуєте? Чи не суперечить це загальновідомим підходам до стартової терапії вентилятор-асоційованих ускладнень?

Дані про відсутність порушень академічної доброчесності. Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Багнюк Наталії Анатоліївни «Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у важкохворих з інфекційними

ускладненнями органів дихання (експериментально-клінічне дослідження)», встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронного файлу з текстом дисертації та наявних за її темою публікацій за допомогою системи програмним засобом «Unicheck» встановлено рівень оригінальності 95,69 %. Згідно результатів аналізу програмним засобом «Strike Plagiarism» рівень оригінальності склав 93,15 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою було визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, стандартними загальноживаними фразами, наведених при описі загальновідомих методик дослідження та посиланнях на літературу. Отже, дисертаційну роботу слід визнати самостійною оригінальною науковою працею.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Таким чином, за актуальністю піднятої наукової задачі, новизною, науково-методичним рівнем виконання роботи, практичним значенням, кількістю публікацій, рівнем впровадження дисертаційна робота Багнюк Наталії Анатоліївни «Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання (експериментально-клінічне дослідження)», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, що містить нові обґрунтовані наукові положення та результати, які розв'язують важливе науково-прикладне завдання медицини щодо підвищення ефективності лікування важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаних із наданням медичної допомоги, шляхом мікробіологічного, клінічного обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Представлена дисертаційна робота повністю відповідає «Вимогам до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022

р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (із змінами і доповненнями, внесеними постановами Кабінету Міністрів України від 21 березня 2022 року № 341, від 19 травня 2023 року № 502 та від 3 травня 2024 року №507), а її авторка Багнюк Наталія Анатоліївна має необхідний рівень компетентностей та заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент

завідувачка кафедри мікробіології
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
доктор медичних наук, професор

Олена КОРНІЙЧУК