

До спеціалізованої вченої ради

ДФ 55.051.039

Сумський державний університет

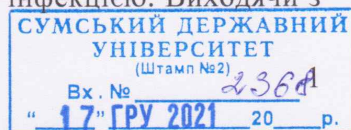
ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Миронова Петра Федоровича на тему: «Ефективність лікування гнійної хірургічної інфекції наночастинками срібла та низькочастотним ультразвуком (експериментальне дослідження)», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми дисертації

Проблема профілактики і лікування хворих із гнійною хірургічною інфекцією залишається надзвичайно важливою й актуальною у загальнобіологічному, медичному і соціальному аспектах. В даний час 35-40% хворих хірургічного профілю складають пацієнти з гнійно-запальними процесами, причому післяопераційні гнійні ускладнення розвиваються в середньому в 30% хворих.

Боротьба з рановою інфекцією ускладнюється тим, що часто рани інфіковані патогенними антибіотикорезистентними штамми стафілококів, умовно патогенною мікрофлорою, а також мікробними асоціаціями. Серед збудників гнійної інфекції все частіше зустрічаються штами неклостридіальних анаеробних мікроорганізмів, не чутливих до більшості існуючих хіміопрепаратів. У виникненні гнійних ускладнень зросла роль антибіотикорезистентної внутрішньогоспітальної інфекції. Процес формування резистентних мікроорганізмів у рівній мірі поширюється не тільки на групу антибіотиків, але і на традиційні антисептики, що істотно ускладнює лікування ран і стимулює пошук нових методів та способів боротьби з хірургічною інфекцією. Виходячи з



цього, розробка нових ефективних методів місцевого лікування залишається актуальною.

За останні роки значно зросло застосування наноматеріалів для загоєння ран та профілактики інфекцій. Особливу увагу привертають наночастинки срібла, які, за рахунок збільшення хімічного потенціалу, великої питомої поверхні, високої проникаючої здатності і адсорбційній активності, володіють широким антибактеріальним спектром дії як проти грамнегативної, так і грампозитивної мікрофлори та не викликають резистентності у мікроорганізмів.

Таким чином, враховуючи зазначене, актуальність даної проблематики не викликає сумніву, а тема дисертаційної роботи Миронова Петра Федоровича «Ефективність лікування гнійної хірургічної інфекції наночастинками срібла та низькочастотним ультразвуком (експериментальне дослідження)» має велике практичне значення для сучасної медицини.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Представлена дисертаційна робота Миронова Петра Федоровича виконана у рамках держбюджетної теми № 0118U003577 (2018-2020 рр.) «Ефективність протимікробної дії нанокмпозитних комплексів (хітозан-нанометали) відносно полірезистентних клінічних ізолятів», а також гранту НТСА СумДУ (2018 р.) «Дослідження змін хімічного складу та ультраструктури клітинної стінки антибіотикорезистентних клінічних ізолятів E. coli під впливом композитів «хітозан-нанометали» (керівник). Дисертант Миронов Петро Федорович досліджував антимікробні властивості наночастинок срібла, низькочастотного ультразвуку та їх поєднаного застосування.

3. Наукова новизна результатів дослідження

Дисертантом Мироновим Петром Федоровичем були досліджені антимікробні властивості наночастинок срібла з розмірами 25-60 нм по

відношенню до таких збудників хірургічних інфекцій: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *C. albicans*. Для підсилення антимікробної активності наночастинок срібла було запропоновано поєднане застосування наночастинок срібла, розміром 25-60 нм, та низькочастотного ультразвуку ($26,5 \pm 1,98$ кГц). Досліджена цитотоксичність наночастинок срібла, розмірами 25-60 нм, на культурах клітин дермальних фібробластів. Було встановлено, що при поєднаному застосуванні наночастинок срібла та низькочастотного ультразвуку, ефективна антимікробна концентрація наночастинок срібла не перевищує поріг токсичності для культур клітин дермальних фібробластів.

Вперше запропоновано спосіб лікування гнійного ранового процесу наночастинками срібла та низькочастотним ультразвуком (патент України на корисну модель № 139132). Доведена ефективність та доцільність поєднаного застосування наночастинок срібла та низькочастотного ультразвуку при лікуванні експериментальних гнійних ран. Була досліджена можливість розвитку резорбтивної дії розчину наночастинок срібла при монотерапії та при їх поєднаному застосуванні з низькочастотним ультразвуком. Проведено аналіз кумулятивної здатності наночастинок срібла в тканинах експериментальних гнійних ран.

4. Практичне значення результатів дослідження

Спосіб поєднаного використання наночастинок срібла разом з низькочастотним ультразвуком ефективний проти збудників гнійної хірургічної інфекції, патогенетично обґрунтований, має доведену ефективність на прикладі лікування експериментальних гострих гнійних ран та гнійних ран, що тривало не загоюються.

Проведене дослідження дозволило визначити комплекс особливостей морфофункціонального стану експериментальних гнійних ран за умов застосування наночастинок срібла та низькочастотного ультразвуку і може бути використане як підґрунтя під час дослідження процесів регенерації гнійних ран у експериментальній медицині та практиці гнійної хірургії.

Поєднане використання низькочастотного ультразвуку та наночастинок срібла істотно зменшує необхідну антибактеріальну концентрацію наночастинок срібла, що дозволяє їх застосовувати без цитотоксичної дії. Одержані результати можуть бути основою подальшого дослідження токсичності наночастинок срібла для організму людини.

Запропонований метод лікування гнійно-запальних процесів за допомогою наночастинок срібла та низькочастотного ультразвуку впроваджено в наукову роботу та в навчальний процес відділу хірургії підшлункової залози та жовчевивідних проток Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України; кафедри громадського здоров'я Сумського державного університету; кафедри онкології Харківського національного медичного університету; кафедри загальної хірургії, проктології та судинної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти; кафедри мікробіології, вірусології та імунології Полтавського державного медичного університету.

Результати, одержані під час дослідження особливостей перебігу гнійного ранового процесу при поєднаному застосуванні наночастинок срібла та низькочастотного ультразвуку можуть бути використані для подальшого дослідження з метою впровадження наночастинок срібла у лікарську практику як засобу медичного призначення.

5. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, повнота викладення у наукових працях

Наукові положення, що знайшли відображення в дисертації, характеризуються повнотою дослідження та достатньою аргументованістю поданого матеріалу. Представлена структура дисертаційної роботи, зміст, обсяг проаналізованої статистичної інформації, поданий та опрацьований перелік напрацювань вітчизняних і закордонних вчених та експертів з досліджуваної проблематики заслуговує на увагу.

Для досягнення поставленої мети експеримент проведений на 240 лабораторних щурах. Усі лабораторні тварини були розподілені на 2 серії:

гострі гнійні рани (120 щурів), та рани, що тривалий час не загоюються (120 щурів), кожна з яких була розподілена на дві групи: контрольну (30 щурів) та експериментальну (90 щурів). В кожній експериментальній групі виділяли по 3 підгрупи: лікування наночастинками срібла (30 щурів), ультразвуком (30 щурів), та наночастинками срібла у комбінації з ультразвуком (30 щурів).

Усі використані у дисертаційному дослідженні методики є загально визнаними та такими, що знайшли використання у наукових експериментальних дослідженнях медико-біологічного спрямування як в Україні так і за кордоном.

Статистичний аналіз отриманих результатів та визначення достовірності відмінностей між трьома та чотирма групами проведений за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з декількома порівняннями на програмному забезпеченні GraphPad Prism 8.0. Визначення достовірності відмінностей між двома групами проводили із використанням параметричного критерію Стьюдента (t). Отримані дані у роботі представлені у вигляді середньої арифметичної (M) та середнього квадратичного відхилення (SD).

Результати дисертаційної роботи опубліковано у 20 працях, з яких: 5 статей у наукових виданнях (з них 2 – у журналах, які індексуються НМБД Scopus, та 3 – у фахових виданнях України), 1 патент на корисну модель та 14 тез доповідей на наукових конференціях; 5 наукових праць опубліковано одноосібно.

6. Оцінка змісту та структури дисертації, її завершеності в цілому, повнота викладення основних наукових положень та висновків у дисертації

Дисертація побудована за класичною схемою, викладена на 224 сторінках комп'ютерного тексту українською мовою. Робота складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, розділу результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 288 найменувань (кирилицею – 23, латиницею – 265).

Робота ілюстрована 96 рисунками, містить 11 таблиць.

У анотації українською та англійською мовами стисло викладені основні положення дисертаційної роботи.

У вступі відображені актуальність тематики, зв'язок з науковими планами та темами, мета та завдання дослідження, об'єкт, предмет та використані методи дослідження, висвітлені наукова новизна, практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, апробація та публікації, структура та обсяг дисертації.

Автором представлений аналітичний огляд літературних джерел на 26 сторінках, який має чотири підрозділи. В них проаналізовано проблему лікування гнійної хірургічної інфекції та гнійних захворювань м'яких тканин на сучасному етапі, приділена увага низькочастотному ультразвуку та наночастинкам срібла, описані токсикологічні особливості впливу срібла на організм людини. Огляд написано доступно, логічно, грамотною літературною мовою, викладений у розділі матеріал переконливо підводить до сформульованих дисертантом мети та завдань дослідження. У дискусійній манері проаналізовані сучасні вітчизняні та зарубіжні літературні джерела.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження», який викладено на 16 сторінках детально описано дизайн проведеного дослідження на лабораторних тваринах, описано усі використані методи дослідження: загальноклінічні, планіметричні, морфометричні, бактеріологічні, гістологічні, цитологічні, статистичні та інші. Акцентується увага на дотриманні під час проведення експериментального дослідження біоетичних норм та правил.

В третьому розділі на 96 сторінках описано результати власних наукових досліджень, містить 8 підрозділів. Усі підрозділи закінчуються логічними підсумовуючими резюме та списком власних публікацій. В розділі 3.1 описані антимікробні властивості наночастинок срібла, низькочастотного ультразвуку та їх поєднаного застосування, в розділі 3.2 – результати дослідження цитотоксичності наночастинок срібла. Розділи

3.3 – 3.6 присвячені вивченню ефективності лікування експериментальних гострих гнійних ран та ран, що тривало не загоюються, з використанням наночастинок срібла та низькочастотного ультразвуку. В розділах 3.7 – 3.8 описана резорбтивна дія наночастинок срібла та результати досліджень визначення вмісту срібла в тканинах гнійних ран щурів після застосування наночастинок срібла.

Четвертий розділ дисертації, викладений на 13 сторінках, присвячений аналізу та узагальненню отриманих результатів. Власні результати інтерпретуються в конструктивному порівнянні з даними літературних джерел інших авторів.

Висновки у кількості 5, структуровані у відповідності до задекларованих завдань логічно підсумовують результати дисертаційного дослідження, їх достовірність та об'єктивність аргументовані статистичними даними.

Список використаних 288 наукових джерел зарубіжних та вітчизняних авторів поданий по мірі цитування та посилань в дисертації.

У додатках автором представлені акти впровадження результатів дисертаційного дослідження, патент на корисну модель та список публікацій дисертанта.

Загалом дисертаційна робота відзначається обґрунтованістю наукових положень та висновків, логічністю, завершеністю побудови, сучасним науковим стилем подачі матеріалу. Дисертація містить достатню кількість графіків, рисунків та таблиць. Дисертант виконав вимоги відносно кількості, обсягу та якості друкованих праць у відповідності до п. 11 Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167 «Про присудження ступеня доктора філософії».

7. Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

За результатами експертної перевірки у дисертаційній роботі Миронова П. Ф. не виявлено ознак академічного плагіату та інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконаного

дослідження та дотримання норм академічної доброчесності.

8. Зауваження щодо оформлення, змісту дисертації та дискусійні питання.

Суттєвих зауважень до тексту та результатів дисертаційної роботи немає, однак у процесі ознайомлення з роботою виникли деякі не принципові недоліки та побажання:

1. У дисертації зустрічаються деякі стилістичні та орфографічні помилки (сторінки 21, 31, 34, 49, 52, 66, 78, 80, 96, 120).

2. Для покращення сприйняття даних на рисунку 3.7 його варто збільшити (розтягнути).

Усі виявлені недоліки не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У процесі ознайомлення з роботою виникло декілька запитань дискусійного характеру:

1. У розділі «Огляд літератури» ви проаналізували використання антисептику Декасан для лікування гнійних ран методом вживання його під пов'язкою. Чи аналізували ви результати інших методів використання Декасану для лікування гнійних ран?

2. У процесі вивчення результатів лікування гнійних ран із використанням різноманітних препаратів для зовнішнього і місцевого лікування, ви наводите цікаві дані про застосування мазей Левомеколь і Левосин. Чи аналізували ви вплив на рановий процес інших антимікробних мазей? (Нітацид, Офлокаїн).

3. Чому у якості препарату порівняння при проведенні дисертаційного дослідження Ви вибрали саме Хлоргексидин, а не більш сучасний антисептик?

9. Загальний висновок щодо дисертації та її відповідність встановленим вимогам.

Дисертація Миронова Петра Федоровича на тему «Ефективність лікування гнійної хірургічної інфекції наночастинками срібла та

низькочастотним ультразвуком (експериментальне дослідження)» є цілісною, завершеною, самостійно виконаною, кваліфікованою науковою працею, в якій на основі проведених автором досліджень отримані нові науково обґрунтовані результати щодо вирішення важливої й актуальної проблеми лікування гнійної хірургічної інфекції.

Зміст роботи відповідає визначеній меті та поставленим завданням, що вирішені в процесі проведеного дослідження. Основні положення, що виносяться на захист, мають елементи наукової новизни. Зазначені в роботі наукові положення, повністю відображені у публікаціях здобувача, що відповідають вимогам МОН України. Подана до захисту дисертація написана науковим стилем, матеріал викладений в логічній послідовності, висновки науково обґрунтовані та підтверджуються результатами досліджень. Тема дисертації за своїм змістовним наповненням відповідає спеціальності 222 «Медицина».

Таким чином, дисертація на тему «Ефективність лікування гнійної хірургічної інфекції наночастинками срібла та низькочастотним ультразвуком (експериментальне дослідження)» за змістом, теоретичним та практичним значенням, переліком наукових публікацій та оформленням повністю відповідає вимогам, передбаченими Тимчасовим порядком присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167 «Про присудження ступеня доктора філософії», а її автор, Миронов Петро Федорович, заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (галузь знань 22 «Охорона здоров'я»).

Офіційний опонент:

Доктор медичних наук, професор
кафедри загальної хірургії
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова



Палій ВГ

В. Г. Палій