

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

учреждения образования

«Белорусский государственный медицинский университет»

С.П. Рубникович

15 января 2025 года



ОТЗЫВ ОППОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

учреждения образования

«Белорусский государственный медицинский университет»

на диссертацию Вяткиной Ольги Ивановны

«Пути повышения эффективности системы бактериальной безопасности компонентов крови в учреждениях службы крови Республики Беларусь»,

представленную на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и

переливание крови в совет по защите диссертаций Д 03.11.01

при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»

В соответствии с приказом ректора учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» от 15.01.2025 №24, на основании направления совета по защите диссертаций Д 03.11.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», пунктом 42 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 №560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 №190), пунктов 35, 38, 44, 45 Положения о совете по защите диссертаций, утвержденного Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.02.2005 №19 (в редакции Постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 19.08.2022 №2, от 03.06.2024 №4), 29.01.2025 проведено научное собрание сотрудников кафедры детской онкологии, гематологии и иммунологии института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения (далее – ИПКиПКЗ), кафедры клинической гематологии и трансфузиологии ИПКиПКЗ, кафедры клинической микробиологии, лабораторной диагностики и эпидемиологии ИПКиПКЗ, кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии университета по обсуждению отзыва оппонировавшей организации по диссертации Вяткиной Ольги Ивановны «Пути повышения эффективности системы бактериальной безопасности компонентов крови в учреждениях службы крови Республики Беларусь», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Председатель научного собрания: Кабаева Екатерина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической гематологии и трансфузиологии ИПКиПКЗ.

Эксперт оппонировавшей организации: Искров Игорь Александрович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой клинической гематологии и трансфузиологии ИПКиПКЗ.

Секретарь научного собрания: Цвирко Дмитрий Геннадьевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической гематологии и трансфузиологии ИПКиПКЗ.

Заслушан доклад Вяткиной Ольги Ивановны, содержащий основные результаты исследования. Соискателю были заданы вопросы, на которые получены исчерпывающие ответы. В выступлении эксперта по диссертации кандидата медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой клинической гематологии и трансфузиологии института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Искрова И.А. были изложены основные положения и разделы проекта отзыва о диссертации.

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Область диссертационного исследования, его цель и задачи, а также основные научные результаты и практические рекомендации, обоснованные автором диссертации, в полной мере соответствуют отрасли – медицинские науки, специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови (п. 10 области исследования паспорта специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови, утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23.04.2018 №116), по которой работа представлена в совет по защите диссертаций Д 03.11.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий».

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Соискателем совместно с научным руководителем определены тема диссертации, цель, сформулированы задачи, выбраны объект, предмет и методы исследования, разработан дизайн исследования. Автором самостоятельно выполнен патентно-информационный поиск по теме диссертации с проведением анализа современных литературных данных по исследуемой теме.

Диссертантом осуществлены планирование, организация и проведение всех этапов исследования: анализ результатов оценки риска бактериальной контаминации компонентов крови при использовании одноэтапной стратегии за 2012–2018 годы и двухэтапной за 2019–2022 годы, анализ результатов микробиологического мониторинга производственной среды за аналогичный

период. Экспериментальные исследования по оценке влияния состава питательных сред на рост микроорганизмов (коллекционных штаммов и клинических изолятов), в том числе инкубированных с периферической кровью, испытания эритроцитных и тромбоцитных компонентов крови в конце срока хранения методом прямого посева и с помощью автоматического анализатора гемокультур BacT/ALERT выполнялись автором на базе лаборатории бактериологического контроля отдела управления качеством и внутреннего аудита государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий». Диссертант принимала участие в подготовке проектов формы мониторинга показателей деятельности лабораторий бактериологического контроля организаций переливания крови, утвержденной приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.12.2018 № 1429 и Инструкции о порядке оценки риска бактериальной контаминации крови, ее компонентов, в организации переливания крови, ее обособленных подразделениях, утверждённой приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 08.04.2022 № 467.

Достоверность результатов проведенных испытаний, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений, так как основывается на достаточном количестве проведенных исследований и проанализированных данных. Проведен анализ 8 294 результатов испытаний компонентов крови при следовании одноэтапной и выполнено исследование 1 148 проб при следовании двухэтапной стратегии, 10 382 проб воздуха при проведении оценки содержания аэрозольных частиц (в том числе 5 191 проба аэрозольных частиц размером 0,5 мкм и 5 191 проба аэрозольных частиц размером 5,0 мкм), а также 950 исследований по оценке микробной обсеменённости воздуха. Для оценки влияния нутритивных свойств питательных сред на рост микроорганизмов проведено 3–5 повторных экспериментов для каждого штамма микроорганизмов (коллекционных $n=4$, клинических изолятов $n=24$), при этом в каждом эксперименте проведено 2–3 повтора высева микроорганизмов.

Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам. Благодаря использованию различных подходов к решению поставленных задач и применению современных методов исследования и статистического анализа автору удалось получить значимые результаты. Компьютерная обработка данных и их статистический анализ, подготовка текста диссертации, формулировка положений, выносимых на защиту и практических рекомендаций, проведены автором самостоятельно при консультативной помощи научного руководителя.

Личный вклад соискателя в выполнение диссертации на разных этапах составляет 80-90%.

Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присуждена искомая учёная степень

Все результаты, полученные в диссертации, и научные положения, выносимые на защиту, обладают высокой степенью новизны.

В экспериментах по изучению влияния нутритивных свойств питательных сред на рост микроорганизмов, в том числе инкубированных с периферической кровью, установлено, что увеличение содержания дрожжевого экстракта до 10 г на 1 л стандартной прописи триптон-соевого бульона позволяет достоверно повысить ($p < 0,05$) при 24-часовом наблюдении выявление роста бактерий *E. coli* ATCC 11229 (в 10 раз), *P. aeruginosa* ATCC 15442 (> 100 раз), *S. aureus* ATCC 6538 и грибов *C. albicans* ATCC 10231 (в 2 раза), а также улучшить визуализацию роста клинических изолятов микроорганизмов *S. aureus* и *C. albicans* в сравнении со стандартной (тиогликолевой) питательной средой.

Впервые продемонстрировано, что использование модифицированного дрожжевым экстрактом триптон-соевого бульона при проведении испытания методом прямой инокуляции образцов, обладающих бактерицидными свойствами, позволяет получить максимальные значения роста микроорганизмов по истечении 48 часов инкубации, что важно для более раннего выявления микробной контаминации компонентов донорской крови в учреждениях службы крови, для которых принята оценка результатов микробиологического контроля как «отрицательный на день исследования (испытания)».

Автором проведен анализ производственных условий, определяющих микробиологическую безопасность полученных компонентов и препаратов крови. При анализе результатов испытаний 6 860 проб воздуха производственных помещений разных классов чистоты по оценке содержания аэрозольных частиц размером 0,5 и 5,0 мкм, проведенных в период с мая 2017 г. по август 2018 г. установлено, что 33,97 % (1 165 из 3 430) проб по количеству частиц размером 0,5 мкм и 31,78 % (1 090 из 3 430) проб по количеству частиц размером 5,0 мкм превышали значения приемлемых величин. Для снижения риска бактериальной контаминации компонентов крови за счёт факторов производственной среды автором предложен комплекс корректирующих мероприятий, применение которого в помещениях класса чистоты C/D, оборудованных системой воздухоподготовки и используемых при заготовке и фракционировании крови на компоненты сопровождается улучшением микробной чистоты воздушной среды ($\chi^2 = 4,01$; $p < 0,045$). Внедрение комплекса корректирующих мероприятий в производственных помещениях класса чистоты C/D, не оборудованных системой воздухоподготовки, выявило тенденцию к снижению концентрации аэрозольных частиц размером 5,0 мкм до значений приемлемых величин (95 % ДИ: 70–96 %, $p = 0,114$), которая сопровождается повышением уровня микробной чистоты воздушной среды ($\chi^2 = 13,44$; $p < 0,00025$).

Впервые для учреждений службы крови Республики Беларусь автором разработана и внедрена стратегия оценки риска бактериальной контаминации компонентов крови, которая содержит подходы, отличающие ее от испытания крови на гемокультуру, применяемого в санитарно-эпидемиологической службе. Предложенная стратегия включает требования по отсроченному на 24 часа тестированию, количеству и объему отбираемых для проведения испытания образцов, двухэтапному проведению контроля, а также организации микробиологического мониторинга производственной среды с учетом класса чистоты производственного помещения. Ее использование позволяет снизить риск бактериальной контаминации за счет факторов производственной среды, своевременной разработки корректирующих и предупреждающих мероприятий, а также раннего выявления бактериальной контаминации.

Замечания по диссертации

Принципиальных и существенных замечаний по содержанию работы нет. В диссертации имеются стилистически неудачные выражения.

Указанные замечания не носят принципиальный характер и не снижают научно-практической значимости представленной диссертационной работы.

При чтении диссертации возник ряд вопросов:

1) В Главе 3 приводится перечень мероприятий, направленных на снижение риска бактериальной контаминации при производстве в открытом процессе компонентов крови в помещениях класса чистоты C/D (тромбоциты, заготовленные из дозы крови), будет ли предложенный комплекс мероприятий актуален и применим при переходе заготовки компонентов крови в закрытый процесс?

2) Почему описание существующих стратегий обеспечения микробиологической безопасности компонентов крови приводится в Главе 5, а не в главе 1 «Аналитический обзор литературы»?

3) Одним из принципов предложенной соискателем национальной стратегии повышения микробиологической безопасности компонентов крови является двухэтапная стратегия оценки риска (производственный контроль и контроль в конце срока хранения). Каково значение предложенных этапов контроля?

4) В тексте диссертации неоднократно встречаются ссылки на Инструкцию о порядке оценки риска бактериальной контаминации крови, ее компонентов, отсутствующую как в Приложении, так и публикациях соискателя?

Указанные вопросы касаются лишь отдельных аспектов работы и не влияют на общую высокую оценку диссертационного исследования.

Соответствие научной квалификации соискателя учёной степени, на которую он претендует

Научная квалификация Вяткиной Ольги Ивановны соответствует требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Выполненная работа по объему, новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация является завершенной, выполненной самостоятельно квалификационной научной работой, имеющей внутреннее единство и свидетельствующей о личном вкладе автора в науку и практику, с применением адекватных поставленным задачам современных методов исследования и статистической обработки данных.

Основные положения и результаты диссертации имеют достаточный уровень апробации на отечественных конференциях и конференциях с международным участием. Соискатель является автором 13 работ, в том числе 5 статей в научных периодических рецензируемых изданиях, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, 8 тезисов докладов в журналах и сборниках научных трудов и материалов конференций. Автором выполнены требования п. 26 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий в Республике Беларусь, утверждённого Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190).

На основании изучения диссертации и автореферата Вяткиной О.И., анализа доклада, представленного научному собранию, ответов на вопросы, выступления эксперта и участников научного собрания можно заключить, что научная квалификация Вяткиной О.И. соответствует требованиям, предъявляемым к соискателю учёной степени кандидата медицинских наук.

Рекомендации по использованию результатов, сформулированных в диссертации

1. Внедрение комплекса мероприятий по снижению риска бактериальной контаминации в учреждениях службы крови должно проводиться в соответствии с Инструкцией о порядке оценки риска бактериальной контаминации крови, ее компонентов, в организации переливания крови, ее обособленных подразделениях, утвержденной Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 08.04.2022 №467 и должно включать: отсроченное на 24 часа от момента заготовки тестирование компонентов крови, двухэтапный отбор образцов (производственный контроль и контроль в конце срока хранения), отбор образцов с учетом объема заготовки, объем образца для проведения испытаний с учетом требований метода испытаний (метод прямой инокуляции

питательной среды – не менее 4 мл, автоматический анализатор – не менее 20 мл, если иное не установлено производителем расходных материалов к анализатору).

2. Результаты определения концентрации аэрозольных частиц размером 0,5 и 5,0 мкм в воздухе производственных помещений класса чистоты С/D автор рекомендует использовать не только как обязательный параметр программы мониторинга чистых помещений, но и как ранний прогностический показатель микробной контаминации воздушной среды. Оперативный анализ результатов микробиологического мониторинга чистых производственных помещений позволяет повышать бактериальную безопасность заготавливаемых компонентов крови, своевременно разрабатывать и проводить корректирующие и предупреждающие мероприятия, особенно в отношении тромбоцитных и эритроцитных компонентов крови, заготавливаемых из дозы крови.

3. Использование триптон-соевого бульона, содержащего 10 г/л дрожжевого экстракта позволяет получить максимальные значения роста микроорганизмов по истечении 48 часов инкубации, что важно для более раннего выявления микробной контаминации компонентов донорской крови в учреждениях службы крови, для которых принята оценка результатов микробиологического контроля как «отрицательный на день исследования (испытания)», особенно при использовании только метода прямой инокуляции питательной среды. Данный принцип регламентирован пунктом 34 Инструкции о порядке оценки риска бактериальной контаминации крови, ее компонентов, в организации переливания крови, ее обособленных подразделениях, утверждённой приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 08.04.2022 № 467.

4. Разработанные и апробированные автором в диссертационном исследовании новые подходы по организации и проведению испытаний по оценке риска бактериальной контаминации компонентов донорской крови включены в Инструкцию о порядке оценки риска бактериальной контаминации крови, ее компонентов, в организации переливания крови, ее обособленных подразделениях

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Вяткиной Ольги Ивановны «Пути повышения эффективности системы бактериальной безопасности компонентов крови в учреждениях службы крови Республики Беларусь» является законченной, самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, имеющей внутреннее единство, и свидетельствует о личном вкладе автора в науку. Она содержит новые научно обоснованные результаты, использование которых обеспечивает решение актуальной задачи для службы крови – профилактике бактериальной контаминации компонентов крови с целью обеспечения соблюдения Надлежащей практики субъектов обращения крови, ее компонентов. Диссертация по своей актуальности, новизне полученных

результатов, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости соответствует установленным требованиям пп. 20-21 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий, утверждённого Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190), а автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови за:

1) установление способности увеличенной до 10 г на 1 л концентрации дрожжевого экстракта в составе триптон-соевого бульона повышать способность к росту коллекционных штаммов *E. coli* ATCC 11229 (в 10 раз), *P. aeruginosa* ATCC 15442 (более чем в 100 раз), *S. aureus* ATCC 6538 и *C. albicans* ATCC 10231 (в 2 раза), улучшение визуализации роста клинических изолятов при 24-часовом наблюдении и получение максимального прироста микробной массы по истечении 48 часов инкубации при использовании предложенной питательной среды;

2) доказательство связи концентрации аэрозольных частиц размером 0,5 мкм и, в меньшей степени частиц, размером 5,0 мкм с уровнем микробной контаминации воздушной среды производственных помещений класса чистоты C/D, в которых осуществляется заготовка и фракционирование крови на компоненты;

3) разработку стратегии повышения бактериальной безопасности компонентов крови для учреждений службы крови Республики Беларусь, которая включает отсроченное на 24 часа от момента заготовки тестирование компонентов крови, двухэтапный подход к отбору образцов (производственный контроль и контроль в конце срока хранения), определение минимального объема образца для проведения испытаний с учетом требований метода испытаний (при проведении испытаний методом прямой инокуляции питательной среды – не менее 4 мл), что позволило унифицировать подходы и методы оценки риска бактериальной контаминации компонентов крови.

Отзыв составлен на основе обсуждения диссертации и устного доклада соискателя и одобрен на совместном заседании сотрудников кафедр: детской онкологии, гематологии и иммунологии ИПКиПКЗ, кафедры клинической гематологии и трансфузиологии ИПКиПКЗ, кафедры клинической микробиологии, лабораторной диагностики и эпидемиологии ИПКиПКЗ, кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» 29.01.2025 (протокол №1).

Проведено открытое голосование по утверждению отзыва.

На заседании научного собрания присутствовало 10 работников университета, из них 9 кандидатов медицинских наук, 1 – без учёной степени. В голосовании приняли участие 9 работников, имеющих ученую степень.

Итоги голосования: «за» – 9, «против» – нет, «воздержались» – нет.

Выражаем согласие на размещение отзыва на официальном сайте государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий» в глобальной компьютерной сети «Интернет».

Председатель научного собрания:

доцент кафедры клинической гематологии и трансфузиологии института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», канд. мед. наук, доцент

Е.Н.Кабаева

Эксперт оппонирующей организации:

заведующий кафедрой клинической гематологии и трансфузиологии института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», канд. мед. наук, доцент

И.А.Искров

Секретарь научного собрания:

доцент кафедры клинической гематологии и трансфузиологии института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», канд. мед. наук, доцент

Д.Г.Цвирко



*Отзыв получен 31.01.2025
Б.П. Рашин*

*С отзывом ознакомлена 31.01.2025
Мещеряковская*