

**ВІДГУК**  
**офіційного опонента на дисертаційну роботу**  
**Дейнеки Володимира Миколайовича «Гемостатичні властивості**  
**нових тривимірних хітозанових матеріалів», яку подано до захисту у**  
**спеціалізовану вчену раду Сумського державного університету**  
**МОН України на здобуття ступеня доктора філософії**  
**з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Хірургія паренхіматозних органів завжди була викликом для хірурга у зв'язку з інтраопераційною чи післяопераційною кровотечею як під час планових, так і невідкладних оперативних втручань. Так, травматичні пошкодження є основною причиною смерті осіб віком до 40 років. Особлива увага проникаючим кульовим та осколковим пораненням також відводиться у військовий час. У разі травми органів черевної порожнини найбільш часто пошкоджується печінка, у 10–12% це ізольовані ураження та у 20–40% - поєднані травми. Одним із найефективніших способів досягнення надійного гемостазу є застосування місцевих гемостатичних матеріалів як самостійно, так і в поєднанні з іншими методами (електрокоагуляція, діатермокоагуляція, тощо). Найбільш перспективним для розробки місцевого гемостатичного матеріалу є хітозан – катіонний полісахарид, що синтезується за допомогою деацетилювання хітину. Він набув широкого використання як біополімер для лікування ран унаслідок своїх протимікробних та протигрибкових властивостей. Хітозан є біосумісним та нетоксичним біоматеріалом, що повністю зазнає біодеградації. Виявлені гемостатичні властивості обумовлені здатністю аглютинувати еритроцити, активувати тромбоцити, сприяти їх адгезії та агрегації, що розширило спектр його застосування. Проте достеменно невідомі вираженість гемостатичних властивостей мембрани, отриманої шляхом електропрядіння, вплив нанорозмірної структури та її біологічне значення на регенерацію паренхіми печінки. Дослідження даних питань має вагоме теоретичне та практичне значення. Тому виконання

дисертаційного дослідження Дейнеки В.М. щодо створенні нових матеріалів для місцевого припинення кровотечі та визначення особливості їх структури, біосумісності й реакції паренхіматозних органів після ефективного гемостазу. є необхідним і своєчасним.

Зв'язок дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету в рамках держбюджетного проекту «Розроблення та дослідження засобів місцевого призначення з гемостатичними властивостями для невідкладної допомоги та хірургії» (0116U006817), проекту в рамках програми Horizon-2020 RISE-MSCA «Nanostructural surface development for dental implant manufacturing» (777926) та проекту за фінансування Національного фонду досліджень України «Персоналізовані біоінженерні скафолди для остеохондральної регенерації, отримані методом адитивного виробництва з покращеними властивостями поверхні» (реєстраційний номер 2020.02/0223). Дисертант був виконавцем усіх проєктів. Процедури були затверджені комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень ННМІ Сумського державного університету (протокол № 3/11 від 15.11.2021).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Дисертаційну роботу виконано на достатній кількості для обґрунтованого статистичного аналізу - 84 білих лабораторних щурах – самцях 6-місячного віку, у яких моделювалась паренхіматозна кровотеча шляхом нанесення стандартизованої рани печінки. Тварини були поділені на чотири групи залежно від виду гемостатичного матеріалу, який використовували для зупинки кровотечі. Додатково, перед проведенням

досліджень на тваринах, автором проведений детальний відбір матеріалу із застосуванням фізико-хімічних методів дослідження, культури клітин та мікробіологічних досліджень.

Безперервні дані наведені як середнє значення (та стандартне відхилення) для нормального розподілу значень або медіана та (інтерквартильний розмах) для розподілу відмінного від нормального. Номінальні дані подані у відсотках. Перевірку гіпотези про нормальність розподілу досліджуваної вибірки проводили згідно з критерієм Шапіро – Уїлка та Q–Q графіка. Порівнювали групи проводили за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) з поправкою Бонфероні для нормального розподілення, або за допомогою критерію Краскела – Уолліса. Рівень значущості був встановлений 0,05. Прогнозування термінів повної деградації біоматеріалу проводили за допомогою лінійного регресійного аналізу та методу Холта – Вінтерса. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програмного середовища R (версія 3.4.4, The R Foundation For Statistical Computing, Vienna, Austria) та IDE Rstudio (версія 1.2.5033, <http://www.rstudio.org> та <https://www.R-project.org>).

Дисертаційне дослідження Дейнеки Володимира Миколайовича виконано на високому методичному рівні з використанням комплексу сучасних методів дослідження. Основні наукові положення та висновки, сформульовані в дисертації, логічно випливають з одержаних результатів та є достатньо обґрунтованими. Вони відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів. Уперше доведено, що хітозанові матеріали не поступаються за своєю ефективністю загальнозживаним гемостатичним матеріалам біологічного походження («Тахокомб») під час припинення паренхіматозної кровотечі.

Виявлено, що хітозан у вигляді губки, отриманої за допомогою ліофільного висушування, має значну сорбційну здатність, а вираженість фізичних характеристик губки та цитотоксичність залежать від виду

органічного розчинника хітозану.

Продемонстровано, що хітозанові аерогелі, синтезовані за принципами зеленої хімії, проявляють виражену антибактеріальну дію. Включення аспарагінової та глютамінової амінокислот і їх співвідношення модифікують властивості аерогелів.

Розроблений спосіб синтезу тривимірної, нановолоконної мембрани на основі хітозану методом електропрядіння для припинення кровотечі. Визначено оптимальні фізичні характеристики робочого розчину та параметри процесу електропрядіння. Доведено, що гемостатичні, нановолоконні матеріали мають протизапальну дію та швидше зазнають біодеградації, стимулюють проліферацію гепатоцитів та мінімізують утворення сполучної тканини.

Уперше на моделі травми печінки встановлений задовільний гемостатичний ефект Хт мембран, виготовлених методом електропрядіння, а також визначені терміни біодеградації та вплив на процеси регенерації паренхіматозного органа. Експериментально встановлена безпечність застосування нового матеріалу та визначене потенціювання регенерації паренхіми печінки у віддалені терміни після припинення кровотечі.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження. Результати дисертаційного дослідження демонструють особливості хітозанових кровоспинних матеріалів під час припинення паренхіматозної кровотечі печінки та залежність гемостатичних властивостей від форми гемостатичного засобу. Ці дані можуть бути враховані в разі створення засобу медичного призначення для припинення паренхіматозної кровотечі чи ранового покриття для використання в хірургії з метою закриття значних ранових поверхонь паренхіматозних органів.

Створено нановолоконну мембрану на основі хітозану та розроблено оптимальні параметри її синтезу методом електропрядіння. Тривимірна будова гемостатичних матеріалів із хаотично розміщеними, ультратонкими волокнами сприяла регенерації печінкової паренхіми, що може бути

використано з метою розроблення та створення скафолдів для тканинної інженерії печінки.

Результати експериментальних досліджень упроваджені в навчальний та науковий процеси на кафедрі біологічної хімії Харківського національного медичного університету, в ТОВ «СІ ЕС ДІ ХЕЛС КЕА» (м. Київ), на кафедрі стоматології післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету та кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом Полтавського державного медичного університету, в клініці «Ексіма» (м. Запоріжжя), на кафедрі анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету та кафедрі патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету.

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, серед яких 7 статей, що індексуються наукометричною базою Scopus, 2 патенти на корисну модель та 6 тез доповідей у матеріалах науково практичних конференцій. Сукупність усіх публікацій відображає викладені в дисертації результати дослідження, що відповідає вимогам п. 8, 9 вимог до присудження ступеня доктора філософії «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).

За результатами перевірки дисертаційної роботи Дейнеки Володимира Миколайовича на тему «Гемостатичні властивості нових тривимірних хітозанових матеріалів» на наявність ознак академічного плагіату встановлено коректність посилань на першоджерела для текстових та

ілюстративних запозичень; навмисних спотворень не виявлено.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.

Дисертація відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, відповідно Постанові Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії»

Дисертацію викладено українською мовою на 207 сторінках. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел та додатків. Дисертація містить список цитованої літератури до якого входять 257 найменувань, серед яких 11 кирилицею та 246 латиницею, 113 рисунків і 5 таблиць.

Дисертаційна робота починається з анотації, ключових слів і списку публікацій за темою дисертації, які написані державною та англійською мовами. В анотації стисло представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни і практичного значення.

У вступі автор всебічно обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, вказує новизну і практичне значення, формулює мету та завдання дослідження.

Розділ 1 «Огляд літератури» складається із 2 підрозділів.

У першому послідовно висвітлює актуальність та складність припинення паренхіматозної кровотечі, різні кровоспинні методи та місцеві гемостатичні матеріали, що використовуються в медицині. Другий демонструє перспективність дослідження хітозанових матеріалів та показує невивчені дані. Огляд літератури закінчується узагальненням, що аргументують вибір теми дисертаційного дослідження, формулювання мети

і завдань.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» автор дає характеристику використаних методів дослідження при виконанні експериментальної науково-дослідної роботи, докладно і ґрунтовно описані всі використані методики.

Розділ 3 «Результати власних досліджень» складається із підрозділів. У першому підрозділі досліджено залежність структури та фізико-хімічних властивостей від способу синтезу хітозанових матеріалів.

Другий підрозділ присвячений дослідженню антибактеріальних властивостей, цитотоксичності та взаємодії зразків з кров'ю *in vitro*. Отримані дані дозволили відібрати три кращих представники по одному з кожної досліджуваної групи для застосування в експерименті на лабораторних тваринах.

У третьому підрозділі продемонстровано ефективність та швидкість припинення кровотечі на моделі травми печінки щурів порівняно з широко використовуваним препаратом «Тахокомб», що був у якості групи порівняння, а також представлено результати гістологічного та імуногістохімічного дослідження у різні терміни експерименту.

У розділі 4 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здобувач провів ґрунтовний аналіз отриманих результатів дослідження, їх обговорення та порівняння з сучасними даними, отриманими іншими дослідниками.

Сформульовані 7 висновків, які логічно випливають з одержаних результатів, науково обґрунтовані, відповідають завданням дослідження.

Список використаних джерел охоплює 28 сторінок дисертації, сформовано в порядку появи посилань в тексті та оформлених за встановленим стандартом. Рукопис завершується додатками, що містять список опублікованих праць за темою дисертації, апробацію результатів дисертації та 7 актів впровадження.

Зауваження до змісту та оформлення дисертації.

В цілому робота виконана та написана на високому методологічному рівні та немає принципових зауважень, але були виявлені незначні стилістичні та орфографічні помилки. У тексті дисертації, на мій погляд, не варто використовувати скорочення.

Вказані зауваження не є принциповими щодо суті роботи і стосуються трактування результатів або оформлення роботи та не зменшують наукової цінності дисертації в цілому.

Крім того, розглядаючи матеріали дисертації, виникли окремі запитання, на які хотілось би почути відповідь, а саме:

1. Які недоліки і протипоказання використання біоматеріалів медичного призначення?
2. Як наноструктури впливають на біосумісність?
3. Чи існують інші методи для синтезу нових нановолокнистих тривимірних структур із хітозану?
4. Чому в експерименті використана модель травми паренхіми печінки?
5. Чи можна використати запропоновану модель зупинки кровотечі в інших органах?
6. Які параметри електропрядіння не впливають на нановолокнисту пористу структуру з контрольованим часом деградації?

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертація Володимира Миколайовича Дейнеки за змістом відповідає профілю разової спеціалізованої вченої ради створеної у Сумському державному університеті МОН України.



Висновки про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Дейнеки Володимира Миколайовича «Гемостатичні властивості нових тривимірних хітозанових матеріалів» за актуальністю проблеми, методичними підходами, обсягом, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, повнотою викладу принципових наукових положень, науково-теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а Дейнека Володимир Миколайович, з урахуванням виконання у повному обсязі освітньої складової освітньо-наукової програми та індивідуального плану наукової роботи, заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:**

завідувач кафедри анатомії та патологічної фізіології  
Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини»  
Київського національного університету імені Тараса Шевченка,  
доктор медичних наук,  
професор



Олександр КОВАЛЬЧУК

Підпис заступника  
вченої секретарки НАУ  
Караульова Н.В.  
05.08.2022

