

ВІДГУК

доктора медичних наук, професора кафедри анатомії людини

Вінницького національного медичного університету

ім. М.І. Пирогова, МОЗ України

Гумінського Юрія Йосиповича

на дисертаційну роботу здобувача ступеня доктора філософії в галузі

знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Дейнеки Володимира Миколайовича на тему: «Гемостатичні

властивості нових тривимірних хітозанових матеріалів»

Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Актуальність наразі обумовлена широкими військовими діями агресора на території суверенної України та іншими військовими конфліктами у світі, де близько 50 % військових втрат та 33–56 % летальних цивільних випадків пов'язаних з масивною крововтратою у разі травм органів черевної порожнини де найбільш частим є пошкодження печінка, у 10–12% це ізольовані ураження та у 20–40% поєднані травми. Проблема зупинки кровотеч є більш широкою щодо органів та тканин організму людини, однак автором обрано об'єкт паренхіматозної кровотечі, як найбільш складною у технічному плані. Абдомінальна травма зазвичай асоційована з пошкодженням паренхіматозних органів, серед яких одним із найбільш частих є ураження печінки. Пошкодження печінки спостерігаються у 37 % у разі проникних поранень живота. Значні розриви паренхіми можуть супроводжуватися втратою крові від 500 мл до 3 500 мл, а припинення кровотечі може займати близько 85 % часу оперативного втручання. Одним із найефективніших способів досягнення надійного гемостазу є застосування місцевих гемостатичних матеріалів як самостійно, так і в поєднанні з іншими методами. Обрано сучасний перспективний місцевий гемостатик – хітозан. Катіонний полісахарид – деацетильований хітин, що широко використовується як біополімер для лікування ран та має протимікробну та протигрибкову дію, біосумісний та

нетоксичний, що повністю зазнає біологічного руйнування. Виявлені гемостатичні властивості обумовлені здатністю аглютинувати еритроцити, активувати тромбоцити, сприяти їх адгезії та агрегації, що розширило спектр застосування хітозану. Автором достеменно вивчено: ступінь гемостатичних властивостей мембрани, отриманої шляхом електропрядіння, вплив нанорозмірної структури та її біологічне значення на регенерацію паренхіми печінки. Тому, вивчення даних питань має вагомим теоретичне та практичне значення.

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 проектів.

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

Основні положення та висновки дисертаційної роботи базуються на результатах проведеного експериментального дослідження виконаного на 84-х білих лабораторних щурах. Для вивчення гемостатичних властивостей хітозанових матеріалів моделювали паренхіматозну кровотечу шляхом нанесення стандартизованої рани печінки.

Статистичний аналіз включав оцінювання проводили згідно з критерієм Шاپіро – 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, базуються на одержаних результатах та є достатньо обґрунтованими, відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Вперше експериментально доведено на моделі паренхіматозної кровотечі, що тривимірні хітозанові матеріали мають однакову гемостатичну активність, що і комерційна гемостатична пластина біологічного походження Тахокомб.

Продемонстровано, що фізичні властивості хітозанових гемостатичних матеріалів залежать від їх фізичної форми, яка моделюється видом розчинника та способом синтезу хітозанового кровоспинного засобу. Так порівняно низька щільність та велика пористість матеріалу підвищують сорбційну здатність та прискорюють деградацію. Губки ацетату хітозану продемонстрували не лише відсутність цитотоксичності, а й стимуляцію проліферації клітин *in-vitro*.

Процес синтезу хітозанових аерогелів за принципами «зеленої хімії» з різним співвідношенням аспарагінової та глютамінової амінокислот не позбавив усіх негативних ефектів, зокрема токсичних, проте хітозанові аерогелі продемонстрували виражену бактеріостатичну та частково бактерицидну дію.

Для створення тривимірної нановолоконної мембрани методом електропрядіння було визначено оптимальні робочі параметри, та властивості вихідного розчину. Доведено, що хітозаові, нановолоконні матеріали демонструють задовільний гемостатичних ефекти для зупинки паренхіматозної кровотечі, мають протизапальну дію та швидше зазнають біодеградації, стимулюють проліферацію гепатоцитів та мінімізують утворення сполучної тканини.

Уперше на тваринній моделі визначено терміни біодеградації та процеси регенерації паренхіми печінки. Експериментально встановлена безпечність застосування нового гемостатичного матеріалу та продемонстровано потенціювання регенерації паренхіми печінки у віддалені терміни після припинення кровотечі.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження.

У дисертаційному дослідженні продемонстровано фізико-хімічні властивості різних хітозанових гемостатичних матеріалів залежно від методу синтезу та внутрішньої мікроструктури. Наведено особливості гемостатичної дії при зупинці паренхіматозної кровотечі на моделі травми печінки щурів.

Отримані результати можуть бути враховані для створення засобу медичного призначення для припинення паренхіматозної чи венозної кровотечі, ранового покриття для використання в хірургії з метою закриття значних ранових поверхонь паренхіматозних органів чи м'яких тканин, а бо для додаткового захисту в місці анастомозу.

Розроблена нановолоконна хітозанова мембрана синтезована методом електропрядіння завдяки своїй тривимірній структурі сприяє регенерації печінкової паренхіми, що може бути використано з метою розроблення та створення скафолдів для тканинної інженерії печінки чи інших паренхіматозних органів.

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 результатами дисертаційного дослідження 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 № 44. від 12 січня 2022 р.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

Перевірка дисертаційної роботи Дейнеки Володимира Миколайовича на тему «Гемостатичні властивості нових тривимірних хітозанових матеріалів» не виявила ознак академічного плагіату, усі посилання для текстових та ілюстративних запозичень на першоджерела встановлено коректно, навмисних спотворень не виявлено. Згідно чого можна зробити висновок про відсутність порушень академічної доброчесності.

Структура та зміст дисертації.

Дисертаційна робота відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, згідно 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»

Дисертація викладена на 207 сторінках українською мовою. 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. Рукопис 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 автором обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, вказано новизну та практичне значення, сформульовано мету та завдання дослідження.

Розділ 1 «Огляд літератури» має два підрозділи.

У першому наводиться актуальність, складність та методи зупинки паренхіматозної кровотечі. Висвітлено важливість різних місцевих гемостатичних засобів, які використовуються з даною метою.

Другий підрозділ показує перспективність дослідження хітозанових матеріалів у якості кровоспинних засобів та показує невивчені аспекти. Огляд літератури закінчується узагальненням, яке аргументує вибір теми дисертаційного дослідження, формулювання мети і завдань.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» автор детально описує методи синтезу різних хітозанових матеріалів, що були використані у дисертаційному дослідженні, а також наводить етапи та характеристики використаних методів для дослідження гемостатичних засобів.

Розділ 3 «Результати власних досліджень» складається із трьох підрозділів. У першому підрозділі визначено особливості фізико-хімічних властивостей кровоспинних матеріалів, залежність макро- та мікроструктури від способу синтезу хітозанових матеріалів.

Другий підрозділ висвітлює дослідження зразків гемостатичних матеріалів в експерименті *in vitro*, визначено антибактеріальні властивості, цитотоксичність та особливість взаємодії зразків з кров'ю. За результатами даного етапу дослідження було відібрано три кращих представники по одному з кожної досліджуваної групи для застосування в експерименті на лабораторних тваринах.

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

Слід відзначити високу якість рисунків макроскопічних, гістологічних, гістохімічних та електронограм препаратів, які вдало поєднуються із цифровими матеріалами та графіками, що робить дисертаційне дослідження доказовим.

Розділ 4 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант провів ґрунтовний аналіз отриманих результатів дослідження, виконав їх обговорення та порівняння з сучасними даними, отриманими іншими дослідниками.

Здобувач сформулював 7 висновків, які логічно впливають з одержаних результатів, мають достатнє наукове обґрунтування, відповідають завданням дослідження.

Список використаних джерел розміщений на 28 сторінках рукопису, 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 щодо оформлення та змісту дисертації.

Принципових зауважень щодо суті дисертаційного дослідження немає. Є поодинокі непринципові помилки у тексті:

- с. 37 – використано термін «кристалічна ґратка» - краще «кристалічна решітка»; - с. 43 – технічна помилка у слові «трапляється»; - с.44 – технічна помилка у слові «будь-які».

Дані суто технічні помилки абсолютно не впливають на суть та наукову цінність дисертаційної роботи.

Запитання до дисертанта

1. Чому у статистичному аналізі надано перевагу критерію Шапіро – Уїлка, попраці Бонфероні при порівнювали групи за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA), критерію Краскела – Уолліса, методу Холта – Вінтерса при лінійному регресійному аналізі.

2. Які характеристики статистичних вибірок вказують на їхню наближеність до нормального.

3. При яких параметрах електропрядіння (діаметра, спрямованості) надають гемостатичному матеріалу найбільшу ефективність.

Висновки про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Дейнеки Володимира Миколайовича на тему: «Гемостатичні властивості нових тривимірних хітозанових матеріалів» є завершеною науковою працею, що за актуальністю проблеми, методичними підходами, обсягом, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, повнотою викладу принципів наукових положень, науково-теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44. від 12 січня 2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової

спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а дисертант, 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:

професор кафедри анатомії людини

Вінницького національного медичного університету

ім. М.І. Пирогова, МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

Ю. Й. Гумінський



Підпис Гумінського Ю.Й.
завіряю
С.М.С. відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
Г.Е. Пирогова
22 08 2022