

## **РЕЦЕНЗІЯ**

**доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри  
екстреної медичної допомоги та медицини катастроф**

**Сумського державного університету**

**Шкатули Юрія Васильовича**

**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.**

Абдомінальна травма у 20 – 40 % пов'язана з пошкодженням печінки, як найбільшого паренхіматозного органу черевної порожнини, що спостерігається як ізольоване ураження, або поєднана травма. Значні розриви паренхіми печінки можуть призвести до сильної кровотечі, що потребує невідкладного хірургічного лікування. Серед арсеналу кровоспинних заходів одним із найефективніших способів досягнення надійного гемостазу є застосування місцевих гемостатичних матеріалів.

Місцеві гемостатичні матеріали за походженням можна розділити на: синтетичні, неорганічні, біологічного походження та на основі полісахаридів. Одним з найбільш перспективних матеріалів для розроблення місцевого гемостатичного матеріалу є хітозан – катіонний полісахарид, що синтезується за допомогою деацетилювання хітину. Хітозан у вигляді порошку є абсолютно біосумісним та нетоксичним біоматеріалом, що здатен повністю подаватись біодеградації. Залежно від фізичної форми та способу синтезу кінцевого продукту хітозан може мати різні властивості. Перш за все він набув широкого використання як засіб для лікування ран завдяки своїм протимікробним та протигрибковим властивостям. Також були виявлені гемостатичні властивості обумовлені здатністю аглютинувати еритроцити, активувати тромбоцити, сприяти їх адгезії та агрегації, що розширило спектр застосування хітозану. Проте достеменно невідомі оптимальна фізична форма, вираженість антибактеріальних, гемостатичних властивостей та цитотоксичності, а також швидкість біодеградації

та вплив на оточуючі тканини. Тому, дане дисертаційне дослідження має вагомое 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.**

Дисертаційну роботу було проведено на 84 білих лабораторних щурах – самцях 6-місячного віку, що достатньо для обґрунтованого статистичного аналізу. У тварин моделювалась паренхіматозна кровотеча шляхом нанесення стандартизованої рани печінки. Лабораторні щури були розподілені на чотири групи залежно від виду гемостатичного матеріалу, який використовували для зупинки кровотечі.

Дані з нормальним розподілом значень були представлені як середнє значення (та стандартне відхилення), для розподілу відмінного від нормального – медіана та (інтерквартильний розмах). 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 гемостатична ефективність тривимірних хітозанових матеріалів при їх місцевому застосуванні не відрізняється від загальноживаної гемостатичної пластини біологічного походження (Тахокомб), під час припинення паренхіматозної кровотечі.

Доведено, що цитотоксичність хітозанових губок прямо залежить від виду органічного розчинника, а внутрішня структура сприяє високій сорбційній здатності.

Продемонстровано, що включення аспарагінової та глутамінової амінокислот дозволяють модифікувати властивості хітозанових аерогелів, що синтезовані за принципами зеленої хімії. Доведено що вони проявляють виражену антибактеріальну дію як до грам-позитивних так і до грам-негативних бактерій.

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, нановолоконні матеріали швидше

зазнають біодеградації, стимулюють проліферацію гепатоцитів та мінімізують утворення сполучної тканини.

Уперше експериментально доведена безпечність та ефективність застосування хітозанових тривимірних нановолоконних мембран для потенціювання регенерації паренхіми печінки у віддалені терміни після припинення кровотечі.

### **Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження.**

Отримані результати дисертаційного дослідження демонструють фізико-хімічні та гемостатичні особливості хітозанових кровоспинних матеріалів та їх залежність від форми та методу синтезу. Ці дані можуть бути враховані для створення засобу медичного призначення для припинення паренхіматозної кровотечі чи ранового покриття для використання в хірургії з метою закриття значних ранових поверхонь паренхіматозних органів.

Шляхом електропрядіння створено нановолоконну мембрану на основі хітозану та розроблено оптимальні параметри процесу синтезу. 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.

## **Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.**

У дисертаційній роботі Дейнеки Володимира Миколайовича на тему «Гемостатичні властивості нових тривимірних хітозанових матеріалів» не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел

## **Структура та зміст дисертації.**

Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, відповідно Постанові 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»

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

Розділ 1 «Огляд літератури» складається із двох підрозділів.

У першому наведено актуальність та особливості зупинки паренхіматозної кровотечі, асортимент різних кровоспинних методів та місцевих гемостатичних матеріалів, що використовуються в медицині. Другий обґрунтовує перспективність дослідження хітозанових матеріалів для розробки гемостатичних засобів 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 детальний опис використаних методів дослідження та їх характеристику при виконанні експериментальної науково-дослідної роботи.

Розділ 3 «Результати власних досліджень» складається із трьох підрозділів. Перший підрозділ розкриває залежність структури та фізико-хімічних властивостей від способу синтезу хітозанових матеріалів.

У другому підрозділі продемонстровано результати дослідження 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 порівняно ефективність та швидкість припинення кровотечі на моделі травми печінки щурів хітозанових кровоспинних

матеріалів з широко використовуваним Тахокомбом, 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 впливають з одержаних результатів, науково обґрунтовані, відповідають завданням дослідження.

Список використаних джерел охоплює 28 сторінок дисертації, який 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.**

До дисертаційної роботи принципів зауважень немає, однак у порядку дискусії бажано б почути відповідь на такі питання:

- дисертація присвячена розробленню та створенню тривимірних хітозанових місцевих гемостатичних матеріалів для припинення, саме, паренхіматозної кровотечі, чому це не зрозуміло з назви роботи?

- у першому розділі автор приводить розлогу класифікацію та основні характеристики сучасних гемостатичних засобів, не згадуючи про відомий вітчизняний гемостатик Ревул® (Revul) компанії ЮРІЯ-ФАРМ, який виготовляють на основі хітозану, і який на сьогодні є на озброєнні Сумського обласного центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф. Чому?

- чи можливим є застосування результатів дисертаційної роботи у сфері догоспітальної допомоги?

У роботі зустрічаються стилістично неузгоджені речення, які дещо погіршують сприйняття наукової інформації. Вважаю, що дане зауваження має дидактичний характер.

Зазначені питання не є принциповими і не зменшують науково-практичну цінність роботи.

**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 РЕЦЕНЗЕНТ:**

завідувач кафедри екстреної медичної допомоги  
та медицини катастроф,  
Сумського державного університету  
доктор медичних наук, професор

Ю. В. Шкатула