

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора,
професора кафедри сучасних технологій медичної діагностики та лікування
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця,

Сулаєвої Оксани Миколаївни

на дисертаційну роботу Дедкової Катерини Андріївни «Регенерація міокарду при застосуванні нових МХене-вмісних електропровідних полімерних скафолдів, отриманих методом електропрядіння» подану для здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації

Серцево-судинні захворювання залишаються однією з найпоширеніших причин смертності у світі. В галузі охорони здоров'я виникає дедалі більше викликів, і тканинно-інженерні стратегії для регенерації серцевих тканин визначаються як дуже актуальне та інноваційне рішення. Навіть за всіма вдосконаленими методами лікування, такими як медикаментозне та хірургічне втручання, виникає пильна потреба у більш продуманих, тривалих рішеннях, особливо для тих, хто стикається із важкими та непоправними пошкодженнями серця. Тканинна-інженерія є однією з найперспективніших вирішень сучасних питань для відновлення електропровідності в ішемізованих ділянках міокарду. На даний момент, існують різні стратегії від створення електропровідних скафолдів до імплантації електрично провідних клітин або матеріалів. Насамперед для створення електропровідних скафолдів використовують різні методи: 3D-друк, електрофільне осадження та електропрядіння.

Для створення провідного скафолду використовують електропровідні полімери, а також наноматеріали, такі як наночастинки золота, срібла чи графену, для покращення провідності скафолду. Проте багато тканинно-

інженерних конструкцій для регенерації серцевої тканини ще не відповідають всім необхідним критеріям.

У світлі наведеного вище, розробка технології створення тривимірних електропровідних полімерних скафолдів для регенерації провідних тканин та детальне вивчення їхніх структурних, фізико-хімічних та біологічних властивостей є надзвичайно актуальним та важливим питанням.

Все це зумовило поставити цілком конкретну мету дисертаційної роботи, яка направлена на розробити електропровідні тривимірні матеріали для регенерації електропровідності міокарду та встановити їх вищепереліченні властивості після модифікації MXene. Відповідно до мети дисертанткою сформовано 6 завдань, які відповідають змісту та назві роботи і повністю реалізовані у процесі виконання.

Таким чином, з огляду на вище згадане, проведені дослідження та отримані результати слід вважати актуальними та такими, що направлені на вирішення завдань теоретичної медицини з акцентом на перспективу їх застосування у практичній діяльності.

Дисертаційна робота Дедкової К.А. виконана відповідно з планом наукових досліджень кафедри морфології Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету та є складовою частиною науково-дослідних робіт № 0123U102756, № 101086184 та № 0122U000784, де авторка працювала співвиконавцем.

Біоетична експертиза дисертаційного дослідження

Дисертаційне дослідження «Регенерація міокарду при застосуванні нових MXene-вмісних електропровідних полімерних скафолдів, отриманих методом електропрядіння», виконане аспіранткою кафедри морфології Сумського державного університету Дедковою Катериною Андріївною, було схвалене комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету погодила експериментальний

дизайн погодила експериментальний дизайн (протокол № 1/9 від 04.09.2023 р.) та ухвалила, що дане наукове дослідження відповідає вимогам та типовим положенням наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009р «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики», EU Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційне дослідження Дедкової Катерини Андріївни виконано на високому методичному рівні з використанням комплексу сучасних методів дослідження, зокрема морфологічному аналізу тканинно-інженерних конструкцій за допомогою сканувальної електронної мікроскопії, трансмісійної електронної мікроскопії, 3D-візуалізації мембран та інш., а також дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей MXene-вмісних електропровідних полімерних скафолдів з використанням інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є, Раман спектроскопія, дослідження статичної та динамічної деградації, вимірювання електропровідності мембран, визначення антибактеріальних властивостей та статистичного аналізу цифрових даних. Основні наукові здобутки, методики дослідження, висновки та практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, логічно випливають з одержаних результатів, і є достатньо обґрунтованими та статистично доведеними. Вони відповідають поставленій меті і завданням дослідження.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

У процесі дослідження було створено новий композитний матеріал, використовуючи метод іммобілізації двовимірних наноматеріалів MXene на тривимірних полікапролактонових мембранах. Цей матеріал демонструє підтримку проліферації клітин і високу електропровідність, що важливо для передачі нервових імпульсів. Використано метод електропрядіння для створення пористих матеріалів з рандомним розташуванням волокон, що емулює міжклітинний матрикс. В ході виконання дисертаційної роботи було проведено порівняльний аналіз різних методів обробки: хімічних та киснево-плазмової. Результати показали, що хімічні обробки сірчаною кислотою та гідроксидом натрію суттєво змінює властивості мембран, зменшуючи кут контакту поверхні, але збільшуючи товщину волокон та зменшуючи пори матеріалу. З іншого боку, киснева плазма впливає на пористість, не змінюючи товщину волокон. У дисертації вперше розроблено та описано технологію іммобілізації $Ti_3C_2T_x$ MXene на поверхні та в товщі електропряденої полікапролактонової мембрани за допомогою методу deer coating. Вивчено структурні та фізико-хімічні характеристики отриманого композиційного матеріалу. Вперше визначено параметри електропровідності композиційних матеріалів PCL-MXene, які відповідають електропровідності серцевої тканини, роблячи їх ідеальними для тканинно-інженерних структур для регенерації електропровідності серцевих тканин. Також вперше досліджено біосумісність мембран PCL-MXene та встановлено їхню здатність підтримувати проліферацію клітин, незалежно від методу обробки матеріалів.

Загалом, визначено та сформовано концепцію розробки нового покоління тканинно-інженерних структур для електропровідних тканин, таких як серце, м'язи та нервова тканина.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

У дисертаційному дослідженні розроблено нову технологію отримання тривимірного електропровідного полімерного скафолду. Вона заснована на

методі занурення у суспензію MXene, що дозволяє іммобілізувати на поверхні та у товщі мембрани двовимірні наноламінати $T_3C_2T_x$ MXene. Отримані результати дозволили з'ясувати механізми осадження наноламінітів на полімерних матрицях. Це відкриває перспективи для створення функціональних біоматеріалів для тканинної інженерії та регенераторної медицини.

Отримані результати можна використовувати при вивченні відповідних розділів навчального матеріалу на теоретичних та практичних кафедрах, так як вони поглиблюють знання щодо особливостей запобігання виникнення функціональної дисфункції серцевого м'язу та методів поліпшення якості життя пацієнтів. Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес та наукову роботу кафедр морфологічного, патологоанатомічного та патофізіологічного спрямування.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

Дисертаційна робота на тему «Регенерація міокарду при застосуванні нових MXene-вмісних електропровідних полімерних скафолдів, отриманих методом електропрядіння» написана українською мовою та викладена на 174 сторінках. Текст дисертації як за змістом, так і редакційно викладено та оформлено якісно. Викладення основних положень за стилем та термінологією заслуговує позитивної оцінки. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури (3 підрозділи), матеріалів та методів дослідження (8 підрозділів), результатів власних досліджень (5 підрозділів), аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел та додатків. Рукопис містить список з 241 джерел цитованої літератури. Дисертація ілюстрована 53 рисунками та 1 таблицею.

Дисертаційна робота починається з анотації двома мовами, 11 ключових слів і списку публікацій за темою дисертації, які написані англійською мовою.

В анотації стисло представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни і практичного значення.

У вступі автор всебічно обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, формулює мету, завдання, об'єкт та предмет дослідження, вказує новизну і практичне значення отриманих результатів, а також акцентує увагу на особистий внесок та апробацію матеріалів дисертації.

Перший розділ «Огляд літератури» присвячено регенерації тканин серця: причинам, наслідкам та методам відновлення. Другий – висвітлює електропровідні матеріали для регенерації тканин серця. Третій розділ присвячений ознайомленню з електропровідними наночастинками. Огляд літератури закінчується висновком автора, зробленим на основі аналізу наукової літератури та ще раз підкреслює актуальність обраної теми.

У другому розділі «Матеріали і методи дослідження» викладено дизайн виготовлення полімерних мембран, отримання деламінізованих MXene та їх характеристикації та підготовки PCL-мембран для нанесення MXene. Також, широкий спектр сучасних методів дослідження, який включає сканувальну електронну мікроскопію з енергодисперсійною спектроскопією, трансмісійну електронну мікроскопію та спектроскопію втрат електронів, визначення статичного та динамічного контактного кута, інфрачервону спектроскопію, 3Д візуалізацію мембран, Раман-спектроскопію, дослідження статичної та динамічної деградації, вимірювання електропровідності нанокомпозитів, дослідження біосумісності та антибактеріальних властивостей та статистичний аналіз (параметричний t-критерій Стюдента, однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA з поправкою за Бонфероні та критерію Колмогорова-Смірнова). Всі розрахунки та графіки були зроблені за допомогою програмного забезпечення Microsoft 365 Excel з доповненням для статистичної обробки Analysis ToolPak та GraphPad Prism v. 8.0.1.244.

«Результати власних досліджень» висвітлено у п'яти підрозділах. Перший підрозділ присвячений дослідженню структурних властивостей PCL

-мембрани без обробок. У другому підрозділі оцінюються структурні властивості суспензії MXene. У третьому підрозділі вивчалися фізико-хімічні та структурні властивості PCL-MXene мембран після обробки сірчаною кислотою. Четвертий підрозділ присвячений характеристиці фізико-хімічних та структурних властивостей PCL-MXene мембран після обробки гідроксидом натрію. П'ятий підрозділ присвячений дослідженню структурних та біологічних властивостей PCL-MXene мембран після киснево-плазмової обробки.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів власних досліджень» висвітлює детальний порівняльний аналіз та узагальнення результатів проведених досліджень, основні положення роботи, співставлення отриманих даних з даними наукової літератури, їх теоретичне обґрунтування. Дисертант не тільки підсумовує одержані дані, але й порівнює їх з результатами досліджень інших авторів та кваліфіковано і аргументовано дає оцінку виразності та інтенсивності виявлених змін, а також ефективності застосування коректора.

Дисертантом сформульовано та науково обґрунтовано 8 висновків, які логічно випливають з одержаних результатів і відповідають завданням дослідження.

Список використаних джерел охоплює 29 сторінок, який сформовано в порядку появи посилань в тексті та оформлених за встановленим стандартом (стиль Ванкувер). Рукопис завершується додатками, що містять список опублікованих праць за темою дисертації, перелік апробації результатів дисертації та копії актів впровадження.

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»

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

Кількість і рівень опублікованих робіт відповідають сучасним вимогам. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць: 6 статей у закордонних журналах, які індексуються у наукометричній базі даних Scopus; 4 тез доповідей у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій в опублікованих працях

Результати дисертації отримано та опрацьовано за безпосередньої участі здобувачки під керівництвом наукового керівника та опубліковано повному обсязі. 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.

Результати дисертаційної роботи апробовано дисертантом у роботі 7 міжнародних конференцій та семінарах англійською мовою. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць: 6 статей, з яких 6 – у закордонних журналах, що індексується наукометричною базою Scopus (1 та 4 квартилів), 4 тез доповідей у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій. Автором особисто апробовано результати дисертаційної роботи на численних конференціях за кордоном.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

У дисертаційній роботі Дедкової Катерини Андріївни на тему «Регенерація міокарду при застосуванні нових MXene-вмісних електропровідних полімерних скафолдів, отриманих методом електропрядіння» не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації

чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом представленого наукового дослідження (протокол перевірки роботи системою StrikePlagiatism Sumy State University від 14.12.2023р.). Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел.

Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження

Принципових недоліків щодо змісту, структури, обсягу, оформлення, науково-практичного значення та висновків, представлена робота не має, проте є окремі зауваження:

1. В огляді літератури мало уваги приділяється використанню біологічно-активних речовин, зокрема факторам росту, для управління процесами регенерації серцевого м'яза.

2. Для дослідження біосумісності автор використав лише одну клітинну лінію – фібробласти, хоча більш обґрунтовано було б використати кардіоміобласти.

3. Мало уваги приділяється метаболічній активності клітин при оцінці їх взаємодії з новим матеріалом.

4. Відсутнє визначення впливу продуктів деградації нових матеріалів на стан клітин. Враховуючи наявність в новому біоматеріалі МХепе це питання необхідно було розкрити.

5. Для вивчення можливості застосування нового матеріалу в клініці необхідно було провести експеримент з електростимуляцією.

Загалом зазначені зауваження не мають принципового значення та мають лише редакційний характер, тому не впливають на науковий рівень та практичну цінність даної дисертаційної роботи.

В процесі рецензування виникли ряд питань, які необхідно додатково висвітлити:

1. Чому для дослідження антибактеріальних властивостей Ви обрали лише бактерії *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus* та не досліджували вплив нового матеріалу на стрептококи, які є специфічними збудниками бактеріального ендокардиту?

2. Яким чином Ви планували дизайн матеріалів? Чи враховували необхідний розмір волокон та пористість скафолдів для відповідності структури позаклітинного матриксу міокарду?

Висновки про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Дедкової Катерини Андріївни на тему «Регенерація міокарду при застосуванні нових МХене-вмісних електропровідних полімерних скафолдів, отриманих методом електропрядіння» є завершеною науковою роботою, що стосується актуальності завдання, методичних підходів, обсягу, обґрунтованості аналізу та інтерпретації отриманих даних, повного викладу принципів наукових положень, 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 загальної ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а дисертантка у повному обсязі заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Опонент:

д.м.н, професор,

професор кафедри сучасних технологій
медичної діагностики та лікування

Національного медичного університету

ім. О.О. Богомольця



О.М. Сулаєва

ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕННИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
26 01 2024 - 1