

## РЕЦЕНЗІЯ

Офіційного рецензента кандидата медичних наук, доцента Лукавенка Івана Михайловича на дисертаційну роботу здобувача кафедри морфології Сумського державного університету

Дейнеки Володимира Миколайовича

на тему: «Гемостатичні властивості нових тривимірних хітозанових матеріалів»,  
поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### **Актуальність теми дисертації.**

На сучасному етапі розвитку медичної науки ефективно припинення кровотечі залишається актуальною проблемою як на дошпитальному етапі, так і в умовах стаціонарної хірургічної допомоги. Це обумовлено, перш за все, частотою і поширеністю цієї патології в усіх верствах населення: кровотеча практично завжди супроводжує такі невідкладні ситуації як дорожньо-транспортні пригоди і нещасні випадки, а також ускладнює різні захворювання і завжди присутня при хірургічних втручаннях. Невчасність надання допомоги при кровотечі загрожує життєнебезпечними ускладненнями – зменшенням об'єму циркулюючої крові, розвитком гемодинамічних порушень і геморагічного шоку, які можуть привести до смерті. Швидка корекція коагулопатії є життєво важливою для зниження рівня смертності та прогнозу у таких пацієнтів. З проблемою ефективної зупинки кровотечі часто стикаються хірурги, травматологи, ортопеди, урологи, акушери, анестезіологи та лікарі швидкої допомоги.

Тривала зовнішня кровотеча залишається однією з основних причин смерті поранених на догоспітальному етапі. У даний час основними засобами зупинки зовнішніх масивних кровотеч, якими оснащені лікарсько-фельдшерські бригади, є джгут і стискаюча пов'язка, які мають цілий ряд недоліків, викликаючи ускладнення як на місцевому, так і системному рівні (пошкодження нервів, м'язів, шкірних покривів, ішемічні та механічні некрози, мікротромбози, пошкодження великих судин, реперфузійний синдром).

Актуальності набуває використання для зупинки різних видів кровотеч сучасних гемостатичних засобів та матеріалів, до яких висувають наступні вимоги: уникнення подразнення шкіри та рани; висока конгруентність ранової поверхні; біосумісність та швидка регенерація ушкоджених тканин. Крім того гемостатичні матеріали повинні бути доступними, ефективними та зручними у використанні для застосування як самостійно, так і в поєднанні з іншими методами. Місцеві гемостатики існують у вигляді порошків, губок, клеїв, аерогелів, гідрогелів, пластин, мембран тощо і можуть бути синтетичного, біологічного або неорганічного походження. Одним із найбільш перспективних матеріалів на сьогодні є хітозан – аморфно-кристалічний полімер, основними властивостями якого є нетоксичність, біосумісність, контрольована біодеградація, висока гемостатична та протимікробна активність. Він може бути застосований як перев'язувальний матеріал, ранове покриття або гемостатичного засіб.

Усе вищезазначене визначає актуальність дисертаційної роботи Дейнеки В.М., мета якої полягала у розробленні та формуванні тривимірних хітозанових місцевих гемостатичних матеріалів для припинення паренхіматозної кровотечі, дослідженню їх просторової структури, фізичних характеристик,

біосумісності, токсичності та антибактеріальних властивостей, а також визначенню ефективності гемостазу та особливостей реакції тканин печінки після припинення кровотечі.

Дисертаційна робота Дейнеки В. М. виконана відповідно до плану наукових досліджень Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету в рамках держбюджетного проєкту «Розроблення та дослідження засобів місцевого призначення з гемостатичними властивостями для невідкладної допомоги та хірургії» (№0116U006817), проєкту в рамках програми Horizon-2020 RISE-MSCA «Nanostructural surface development for dental implant manufacturing» (777926) та проєкту за фінансуванням Національного фонду досліджень України «Персоналізовані біоінженерні скафолди для остеохондральної регенерації, отримані методом адитивного виробництва з покращеними властивостями поверхні» (№ 2020.02/0223). Дисертант був виконавцем усіх проєктів.

### **Біоетична експертиза дисертаційного дослідження.**

Дисертаційне дослідження «Гемостатичні властивості нових тривимірних хітозанових матеріалів», яке виконане аспірантом кафедри морфології Сумського державного університету Дейнекою Володимиром Миколайовичем, відповідає вимогам Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), директиви Європейського парламенту та ради ЄС від 22.09.2010 р., «Загальним етичним принципам експериментів на тваринах», ухваленими Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.), закону України «Про лікарські засоби», 1996 р., ст. 7, 8, 12, руководству GLP (2002 р.), відповідно до вимог та типових положень МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. 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 і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Основна частина досліджень була виконана на базі Центру біомедичних досліджень Навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету. Хітозанові губки сумісно синтезувались на базі Інституту прикладної фізики Національної академії наук України. Хітозанові аерогелі були отримані в результаті співпраці з факультетом хімічної інженерії та технологій Краківського технологічного університету (Польща). Електропрядіння хітозанових мембран проводили на базі компанії «Nano Prime» (Польща). Гістологічні, гістохімічні та імуногістохімічні дослідження виконані в співпраці з компанією «CSD» (м. Київ). Флуоресцентну мікроскопію досліджуваних зразків проводили спільно з компанією Пауа (м. Київ).

Достовірність результатів досліджень підтверджується використанням сучасних методів досліджень таких як:

- сканувальна електронна мікроскопія та Фур'є інфрачервона спектроскопія для вивчення структури, фізичних та антибактеріальних властивостей матеріалів,

визначення контактного кута мембран, вимірювання пористості, щільності, цитотоксичності матеріалів та механізмів їх взаємодії з кров'ю;

- візуальне визначення ефективності та швидкості гемостазу на моделі рани печінки щурів та оцінювання спайкового процесу в черевній порожнині щурів після застосування місцевих гемостатичних матеріалів;

- гістологічний, гістохімічний та імуногістохімічний методи із застосуванням CD68, CD8, FOXP3, альфа-SMA, Ki-67;

- морфометричний метод для визначення основних обсягів структурних компонентів біоматеріалу і тканин;

- лабораторний метод визначення показників клінічного аналізу крові та системи згортання крові після взаємодії з гемостатичним матеріалом;

- статистичні методи із використанням параметричних та непараметричних показників.

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

### **Наукова новизна результатів дослідження.**

1. Удосконалена технологія формування нановолокнистих тривимірних структур із хітозану методом електропрядіння, який дозволяє отримувати мембрани з високою пористістю та рівномірним розподілом нановолокон. При співвідношенні хітозан/ поліетиленоксид = 1/3 були одержані однорідні різноспрямовані волокна з найменшою медіаною середнім діаметром 208 нм.

2. Уперше доведена висока ефективність хітозанових матеріалів для припинення паренхіматозної кровотечі: хітозанові губки, отримані за допомогою ліофільного висушування, мають значну сорбційну здатність, а їх фізичні властивості і цитотоксичність залежать від типу органічного розчинника хітозану; хітозанові аерогелі проявляють виражену антибактеріальну дію.

3. Визначено оптимальні параметри процесу електропрядіння. Аналіз контактного кута нановолоконних мембран вказує на гідрофільність поверхні та залежність гідрофільності від концентрації в мембрані поліетиленоксиду.

4. Уперше на моделі травми печінки встановлений задовільний гемостатичний ефект хітозанових мембран, визначені терміни біодеградації, вплив на процеси регенерації паренхіматозного органа та потенціювання регенерації паренхіми печінки у віддалені терміни після припинення кровотечі.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Результати дисертаційної роботи вказують на переваги хітозанових кровоспинних матеріалів для припинення паренхіматозної кровотечі печінки та залежність гемостатичних властивостей від форми гемостатичного засобу та можуть бути враховані для створення засобу медичного призначення з метою припинення паренхіматозної кровотечі або ранового покриття в хірургії та закриття значних ранових поверхонь паренхіматозних органів.

Контрольована деградація хітозанових мембран, сформованих методом електропрядіння, та можливості їх поєднання з іншими біополімерами, лікарськими речовинами або іонами металів з практичної точки зору є перспективним напрямком адресного доставлення (drug delivery) фармакологічного засобу до певного органа людини.

Виражені сорбційні властивості хітозанових губок та протимікробна дія хітозанових аерогелів можуть бути застосовані під час запальної фази ранового процесу для лікування гнійних ран з метою абсорбції гнійно-некротичного ексудату та боротьби з мікробним забрудненням.

Результати експериментальних досліджень упроваджені в навчальний процес та наукову роботу кафедри 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.

#### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях, персональний внесок здобувача.**

Результати дисертаційної роботи опубліковано у 15 працях, з яких: 5 статей у періодичних фахових наукових виданнях та 2 статті в Матеріалах наукових конференцій, які усі індексуються наукометричною базою Scopus, 2 патенти на корисну модель та 6 тез доповідей. Сукупність усіх публікацій відображає викладені в дисертації результати дослідження, що 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».

#### **Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Deineka V., Sulaieva O., Pernakov M., Korniienko V., Husak Y., Yanovska A., Yusupova A., Tkachenko Y., Kalinkevich O., Zlatska A., Pogorielov M. Hemostatic and Tissue Regeneration Performance of Novel Electrospun Chitosan-Based Materials. *Biomedicines*. (Scopus) 2021. № 9, P.588. DOI: 10.3390/biomedicines9060588.

2. Deineka V., Sulaieva O., Pernakov N., Radwan-Pragłowska J., Janus L., Korniienko V., Husak Y., Yanovska A., Liubchak I., Yusupova A., Piątkowski M., Zlatska A. Hemostatic Performance and Biocompatibility of Chitosan-Based Agents in Experimental Parenchymal Bleeding. *Materials Science and Engineering C*. (Scopus) 2021. № 120. 111740. DOI:10.1016/j.msec.2020.111740.

3. Radwan-Pragłowska J., Korniienko V., Husak Y., Deineka V., Janus Ł., Matysek D., Holubnycha V., Oleshko O., Piątkowski M., Pogorielov M. Nanostructured hemostatic sponges made from chitosan: Structural and biological evaluation. *Paper*

presented at the Springer Proceedings in Physics. (Scopus) 2020. № 244. P. 95–110. DOI: 10.1007/978-981-15-3996-1\_10.

4. Radwan-Pragłowska J., Piatkowski M., Deineka V., Janus Ł., Korniienko V., Husak E., Holubnycha V., Liubchak I., Zhurba V., Sierakowska A., Pogorielov M., Bogdał D. Chitosan-Based Bioactive Hemostatic Agents with Antibacterial properties – synthesis and Characterization. *Molecules*. (Scopus) 2020. № 24. (14). 2629. DOI: 10.3390/molecules24142629.

5. Pogorielov M., Deineka V., Oleshko O., Liubchak I., Dedkova K., Vasyliiev R., Zubov D., Kalinkevich A., Kalinkevich O. Development of chitosan hemostatic sponges with different solvents and tranexamic acid. Paper presented at the Proceedings of the 2018 IEEE 8th International Conference on Nanomaterials: Applications and Properties NAP. (Scopus) 2018. № 8914877. DOI: 10.1109/NAP.2018.8914877. 198

6. Qasim S. B., Husain S., Huang, Y., Pogorielov M., Deineka V., Lyndin M., Rawlinson A., Rehman I. U. In-vitro and in-vivo degradation studies of freeze gelled porous chitosan composite scaffolds for tissue engineering applications. *Polymer Degradation and Stability*. (Scopus) 2017. № 136. P. 31–38. DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2016.11.018.

7. Pogorielov M., Kalinkevich O., Deineka V., Garbuzova V., Solodovnik A., Kalinkevich A., Kalinichenko T., Gapchenko A., Sklyar A., Danilchenko S. Haemostatic chitosan coated gauze: In vitro interaction with human blood and in-vivo effectiveness. *Biomaterials Research*. (Scopus) 2015. № 19 (1). P. 22. DOI: 10.1186/s40824-015-0044-0/.

8. Погорелов М. В., Дейнека В. М., Гарбузова В. Ю., Солодовник О. В., Калінкевич О. В., Калінкевич О. В., Данильченко С. М. Спосіб зупинки кровотечі із судин різного типу: патент на корисну модель № 105516 Україна, МПК А61L 15/28 (2006.01); заявл. 07.09.2015; опубл. 25.03.2016, Бюл. № 6.

9. Погорелов М. В., Дейнека В. М., Гарбузова В. Ю., Солодовник О. В., Калінкевич О. В., Калінкевич О. В., Данильченко С. М. Спосіб отримання місцевого гемостатичного матеріалу для зупинки кровотечі з паренхіматозних органів: патент на корисну модель № 129196 Україна, МПК (2018.01) А61В 7/00; заявл. 16.04.2018; опубл. 25.10.2018, Бюл. № 20.

### **Апробація одержаних результатів.**

Основні наукові результати роботи доповідалися і представлялися на таких конференціях:

Науково-практичній конференції «Морфологічні дослідження, виклики сучасності» (Суми, 2016 рік); 8-му Міжнародному студентському медичному конгресі «8th International Student Medical Congress in Košice» (Кошице, Словаччина, 2016 рік); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2016 рік); Міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Topical issues of theoretical and clinical medicine» (Суми, 2018 рік); Міжнародній конференції «Nanomaterials: Applications & Properties» (Затока, 2018 рік); Міжнародній конференції «Nanomaterials for biosensors and biomedical application» (Юрмала, Латвія, 2019 рік).

### **Оцінка мови та стилю дисертації. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.**

Матеріали дисертації викладено українською мовою, послідовно за формально-логічною структурою з дотриманням наукового стилю написання. Матеріали ілюстровані рисунками і таблицями.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, автоплагіату, фальсифікації (протокол перевірки роботи на плагіат системою StrikePlagiatism. Sumy State University від 21.11.2021р.). Запозичення, виявлені у роботі, оформлені коректно, і не мають її, ознак плагіату. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням аспіранта Дейнеки Володимира Миколайовича.

### **Зауваження:**

1. Стосовно публікацій здобувача: 5 статей в скопусівських виданнях (це більш, ніж достатньо) + 2 статті в матеріалах скопівських конференцій. Як недолік по публікаціям: у кожній статті велика кількість співавторів, а особистому внеску здобувача «здобувач провів дослідження», виникає питання: Він сам проводив дослідження? А що тоді робили інші співавтори? Ці фрази по кожній статті треба конкретизувати (які конкретно властивості досліджував Дейнека В.М.).
2. У списку публікацій автора треба відокремити публікації в періодичних виданнях (винести їх на початок списку) [1-5] і статті в матеріалах конференції [6, 7].
3. По всьому тексту роботи використовується термін «матеріал створюється», «при створенні біоматеріалу», більш коректно «матеріал формується», «в процесі формування біоматеріалу».
4. Оскільки назва підрозділі 3.1 «Дослідження фізико-хімічних та структурних властивостей хітозанових біоматеріалів», то назви пунктів 3.1 і 3.2 також повинні відображати саме властивості, а не методи. Тобто 3.1 не «Сканувальна електронна мікроскопія хітозанових матеріалів різного синтезу», а «Топологія поверхні, діаметр волокон та пор»; 3.2 не «ІЧ-Фур'є спектроскопія гемостатичних матеріалів на основі хітозану», а, наприклад, «Хімічний склад та характер зв'язку між молекулами».

### **Відповідність спеціальності.**

Дисертаційна робота Дейнеки В.М. за змістом завдань та методів дослідження, які розв'язують конкретні наукові завдання, отриманими результатами, практичною та теоретичною значимістю відповідає спеціальності 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

### **Загальний висновок.**

Дисертаційна робота Дейнеки Володимира Миколайовича «Гемостатичні властивості нових тривимірних хітозанових матеріалів» за актуальністю проблеми, методичними підходами, обсягом, ґрунтовністю аналізу, інтерпретацією отриманих даних та повнотою викладення принципів наукових

положень, що мають важливе значення для галузі знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальності 222 «Медицина», 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 заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Рецензент:**

асистент кафедри хірургії, травматології,  
ортопедії та фтизіатрії  
Сумського державного університету,  
к.мед.н., доцент

І.М. Лукавенко