

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 24.10.2022 г. № 8

О присуждении Бычичко Дмитрию Юрьевичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Разработка гемостатических покрытий локального действия на основе натуральных полисахаридов: альгината натрия и каппа-каррагинана (экспериментальное исследование)» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 06.06.2022 г. протокол № 4 диссертационным советом 21.2.058.01 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ № 160/нк от 01.04.2014 г.), адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Бычичко Дмитрий Юрьевич, 1991 года рождения, в 2014 г. окончил Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Медицинская биохимия».

В период подготовки диссертации (с 2018 по 2022 гг.) Бычичко Дмитрий Юрьевич работал младшим научным сотрудником лаборатории патологии и

фармакологии гемостаза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В настоящее время работает в должности врача-биохимика Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в лаборатории патологии и фармакологии гемостаза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Также данная работа являлась частью Государственных заданий «Разработка новых средств для профилактики и лечения геморрагий и тромбозов» (регистрационный номер АААА–А16–116011810128–6) и «Исследование взаимосвязи структурного состояния и механизма действия новых гемостатических и антикоагулянтных средств» (регистрационный номер АААА–А18–118012490217–2).

Научный руководитель:

Белозерская Галина Геннадьевна — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией патологии и фармакологии гемостаза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Липатов Вячеслав Александрович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии имени профессора А. Д. Мясникова, заведующий лабораторией экспериментальной хирургии и онкологии НИИ экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Купряшов Алексей Анатольевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом клинической и производственной трансфузиологии с диагностической лабораторией, врач-трансфузиолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором Аркадием Львовичем Верткиным, заведующим кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, указало, что диссертационная работа Бычичко Дмитрия Юрьевича на тему: «Разработка гемостатических покрытий локального действия на основе натуральных полисахаридов: альгината натрия и каппа-каррагинана (экспериментальное исследование)», выполненная под руководством доктора медицинских наук Белозерской Галины Геннадьевны и представленная к публичной защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которого содержат решение задачи в области клинической фармакологии, состоящей в разработке новейших отечественных гемостатических покрытий

локального действия на основе природных полимеров в различных фармакологических формах. Диссертационная работа Бычичко Дмитрия Юрьевича полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), о Порядке присуждения учёных степеней на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Соискатель имеет 12 опубликованных научных работ, в том числе 4 из них - в периодических изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, а также 5 патентов на изобретения Российской Федерации. Результаты диссертационной работы были доложены автором на 3 всероссийских и международных конференциях. Публикации посвящены вопросам разработки гемостатических средств локального действия, обладающих высокой специфической фармакологической активностью. Систематизация полученных данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов с последующим формированием выводов и практических рекомендаций выполнялись автором самостоятельно. Общий объём публикаций составил 2,24 печатных листа и содержит 80 % авторского вклада. Оригинальность работы, определённая по системе «Антиплагиат», составляет 94,12 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Бычичко, Д. Ю. Создание новых гемостатических покрытий локального действия на основе каппа-каррагинана / Д. Ю. Бычичко, О. Е. Неведрова, М. В. Пыхтеева [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. – 2018. – Т. 15. – № 4. – С. 292–299.

2. Бычичко, Д. Ю. Создание новых гемостатических покрытий локального действия на основе альгината натрия / Г. Г. Белозерская,

Д. Ю. Бычичко, В. А. Кабак [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. – 2018. – Т. 15. – № 3. – С. 222–229.

3. Бычичко, Д. Ю. Сравнительная оценка гемостатических свойств локальных покрытий на основе каппа-каррагинана *in vitro* / Г. Г. Белозерская, А. П. Момот, М. В. Пыхтеева [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. – 2019. – Т. 16. – № 2. – С. 148–157.

4. Бычичко, Д. Ю. Новые возможности комплексной оценки гемостатических свойств локальных покрытий *in vivo* и *in vitro* / В. А. Кабак, Г. Г. Белозерская, А. П. Момот [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. – 2020. – Т. 17. – № 2. – С. 121–129.

5. Бычичко, Д. Ю. Создание и комплексное исследование новых композиционных гемостатических покрытий / Г. Г. Белозерская, Т. И. Широкова, А. П. Момот [и др.] // Гематология и трансфузиология. Материалы V Конгресса гематологов России. – Москва. – 2020. – Т. 65. – № П1. – С. 121.

6. Бычичко, Д. Ю. Тест-система для проведения исследований гемостатических свойств локальных раневых покрытий *in vitro* / Г. Г. Белозерская, В. А. Кабак, Е. М. Голубев [и др.] // патент RU 2695075 С1. – 2019. – Бюл. № 20.

7. Бычичко, Д. Ю. Способ получения искусственных губок в микропробирках для проведения лабораторных исследований *in vitro* / Г. Г. Белозерская, В. А. Кабак, Е. М. Голубев [и др.] // патент RU 2701195 С1. – 2019. – Бюл. № 27.

8. Бычичко, Д. Ю. Гемостатический раствор на основе сульфатированных полисахаридов и получение гемостатических губок из этого раствора (варианты) / Г. Г. Белозерская, В. А. Кабак, В. А. Макаров [и др.] // патент RU 2652270 С1. – 2018. – Бюл. № 12.

9. Бычичко, Д. Ю. Гемостатическая губка (варианты) / Г. Г. Белозерская, В. А. Макаров, У. Л. Джулакян [и др.] // патент RU 2627855 С1. – 2017. – Бюл. № 23.

10. Бычичко, Д. Ю. Гемостатическое покрытие в форме губки или плёнки (варианты) / Г. Г. Белозерская, В. А. Макаров, У. Л. Джулакян [и др.] // патент RU 2639379 C1. – 2017. – Бюл. № 36.

На автореферат диссертации поступили 3 отзыва от:

Горского Виктора Александровича — доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача Российской Федерации, профессора кафедры экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Ковалёва Георгия Ивановича — доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией радиоизотопных методов исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова»;

Федотчевой Татьяны Александровны — доктора медицинских наук, профессора кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П. В. Сергеева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы на автореферат содержат высокую оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком квалификационном научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Липатов Вячеслав Александрович и доктор

медицинских наук Купряшов Алексей Анатольевич являются ведущими специалистами в области оценки эффективности гемостатических средств локального действия, а также разработки новых средств для качественной остановки развившегося кровотечения и уменьшения кровопотери, они известны своими научными работами по тематике представленной к защите диссертации.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) известно своими исследованиями и публикациями близкими по теме диссертации, способно оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов данной диссертации и дало своё согласие.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработаны и запатентованы (патенты на изобретения RU 2627855 C1, RU 2639379 C1, RU 2652270 C1), обладающие высокой гемостатической активностью (> 75 %), сравнимой и выше, чем у отечественных (Белкозин) и зарубежных (QuikClot 1-st Response, HemCon Bandage, Dermabond Topical Skin Adhesive, ChitoGauze, Celox) аналогов, покрытия на основе альгината натрия в форме губки и каппа-каррагинана в формах порошка и губки с введёнными в их структуру пластифицирующими субстанциями и кровоостанавливающими веществами (композиции в форме губки на основе 3,0 % альгината натрия с 3,0 % содержанием глицерина, 1,0 % альгината натрия с 1,0 % цеолитом, 2,0 % альгината натрия с 50 мг сульфата железа II, 2,0 % альгината натрия с 285 мг микро- и наночастиц оксидов железа, а также покрытие в форме порошка каппа-каррагинана в количестве 150 мг, композиции в форме губки на основе 1,5 % каппа-

каррагинана с использованием в качестве растворителя дистиллированной воды и 0,5 % уксусной кислоты);

- предложены новые способы осуществления локального гемостаза и уменьшения кровопотери при развившемся капиллярно-паренхиматозном кровотечении в результате применения разработанных гемостатических композиций при травмах паренхиматозных органов и тканей (в частности — печени);
- доказаны высокая гемостатическая эффективность разработанных покрытий на основе заявленных соединений, успешность применения нового метода изучения гемостатической активности *in vitro* (патенты на изобретения РФ: RU 2695075 C1, RU 2701195 C1, Евразийский патент EP № 040347) и тесная взаимосвязь физико-химических свойств покрытий в форме губки с их гемостатической активностью *in vivo* и *in vitro*.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказаны эффективность применения при остановке кровотечения новых композитных локальных гемостатических покрытий, произведённых в результате лиофилизации растворов альгината натрия и каппа-каррагинана, содержащих активные добавки, положительное влияние на достижение локального гемостаза применение глицерина, цеолита, сульфата железа II и микро- и наночастиц оксидов железа различного фазового состава;
- раскрыты возможности создания новейшей линейки отечественных гемостатических средств локального действия в различных формах (в частности, порошка и губки) на основе натуральных полисахаридов — альгинате натрия и каппа-каррагинана, для остановки кровотечений различной интенсивности;
- изучены физико-химические и гемостатические свойства разработанных покрытий, влияние введения различных добавок на качество осуществляемого локального гемостаза;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- разработаны и изучены новые отечественные локальные гемостатические покрытия, результаты исследования внедрены в научно-исследовательскую деятельность двух предприятий: ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и ООО фирма «Технология-Стандарт» и защищены 5 патентами на изобретения РФ;
- определены перспективы практического использования и сферы применения новых разработанных покрытий на основе альгината натрия и каппа-каррагинана: покрытия с наивысшей гемостатической активностью могут применяться при само- и взаимопомощи на доврачебном этапе медицинской помощи, для уменьшения кровопотери во времени проведения плановых и экстренных операционных вмешательств (в частности — на паренхиматозных органах), а также для обеспечения более высоких шансов выживаемости во время медицинской эвакуации пострадавших от военных действий, природных и техногенных катастроф;
- представлены предложения о проведении в дальнейшем токсикологических и клинических испытаний разработанных покрытий с целью создания эффективных фармакологических препаратов в будущем.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- результаты, изложенные в диссертации, получены с использованием сертифицированного оборудования и общепринятых методик;
- теоретическая часть работы построена на известных, проверяемых фактах и полностью согласуется с опубликованными данными по теме диссертации и по смежным отраслям;
- идея создания гемостатических покрытий на основе указанных полимеров базируется на анализе научной литературы, результатах скрининга и применения современным методов фармацевтической промышленности;

- установлено, что результаты исследований объективно и достаточно обработаны статистически с использованием современного программного обеспечения GraphPad Prism версии 6.01 и критериев Стьюдента и Манна-Уитни, проверка гипотезы о нормальном распределении осуществлялась при использовании критерия Шапиро-Уилка.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования. Диссертантом лично проведён поиск и анализ научной литературы в российских и международных базах цитирования. Уникальным в проведённом исследовании является разработанный автором способ расчёта гемостатической активности на основе данных утверждённой Фармкомитетом методики для доклинической оценки гемостатического действия потенциальных лекарственных средств с использованием лабораторных животных. Диссертантом были проведены эксперименты по изучению гемостатической активности *in vivo* и физико-химических свойств исследуемых покрытий. Проведение оптической микроскопии с последующим анализом микрофотографий, обработка и анализ данных по изучению гемостатической активности *in vitro*, анализ полученных в результате сканирующей электронной микроскопии изображений были самостоятельно выполнены диссертантом. Бычичко Д. Ю. в соавторстве подготавливал публикации и патенты по теме диссертации. Систематизация всех полученных данных, их статистическая обработка и анализ результатов всех методик, использованных соискателем в диссертационном исследовании, с последующим формированием выводов и практических рекомендаций выполнялись автором самостоятельно.

Диссертационная работа Бычичко Дмитрия Юрьевича полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), в

диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем учёной степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 24 октября 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Бычичко Дмитрию Юрьевичу учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 5 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени - 16, против присуждения учёной степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Потешкина Наталия Георгиевна

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Духанин Александр Сергеевич
25.10.2022 г.

