

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Купряшова Алексея Анатольевича на диссертацию Бычичко Дмитрия Юрьевича на тему: «Разработка гемостатических покрытий локального действия на основе натуральных полисахаридов: альгината натрия и каппа-каррагинана (экспериментальное исследование)», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность темы

Высокий уровень травматизма, сохраняющиеся военные угрозы, нарастающая агрессивность применяемых медицинских, прежде всего хирургических, технологий определяют необходимость развития альтернативных традиционным методам (временной и окончательной) остановки кровотечения. Следует отметить, что механизм травмы, источник кровотечения, условия и виды оказания медицинской помощи диктуют свои требования к местным гемостатическим средствам. К сожалению, номенклатура, доступность и эффективность отечественных гемостатиков не могут сравниться с иностранными образцами, что не отвечает требованиям настоящего времени. Природные полисахариды (производные альгиновой кислоты и каппа-каррагинан), обладающие высокими водопоглотительными свойствами и способностью образовывать ячеистую структуру, являются перспективной основой для гемостатических средств в форме губки. Перспективность использования каппа-каррагинана и альгината натрия заключается не только в их способности быстро и эффективно останавливать капиллярно-паренхиматозное кровотечение, но и в их антибактериальном действии, что является решением сразу двух задач при проведении полостных оперативных вмешательств.

Таким образом, создание гемостатических средств локального действия на основе природных полисахаридов относится к числу перспективных научных исследований в области экспериментальной фармакологии, что и обуславливает актуальность диссертационной работа Д.Ю. Бычичко.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность разработанных научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждается:

- использованием теоретической и информационной базы исследования, включающей труды отечественных и зарубежных специалистов необходимого профиля;
- адекватностью модели поставленным задачам и достаточным объёмом выполненных экспериментов на лабораторных животных (90 кроликов породы «Шиншилла»);
- использованием в работе методик, адекватно отвечающих поставленным целям и задачам;
- применение в работе как консервативных методик, стандартно используемых при оценке эффективности гемостатических материалов (эксперименты *in vivo* на лабораторных животных), так и иных физико-химических и лабораторных исследований *in vitro*, которые позволяют увидеть более полную картину и подойти ближе к созданию целевого продукта с необходимыми специфическими фармакологическими свойствами, отвечающего потребностям современной медицины;
- систематизацией результатов и адекватным анализом полученных данных, проведённым с помощью современного статистического инструментария;
- выводы, сделанные автором, являются логическим результатом проведенного исследования и соответствуют цели и задачам диссертационной работы.

Научная новизна и научно-практическая значимость полученных результатов

Новизна научных исследований заключается в том, что автором впервые созданы новые гемостатические покрытия локального действия в виде губок на основе соли альгиновой кислоты (альгината натрия) и в виде губок и порошка на основе каппа-каррагинана. Исследовано действие

добавок, введённых в структуру гемостатических губок, на показатели гемостатической активности образцов на основе альгината натрия, таких как цеолит, соль Мора, карбонат лития, сульфат железа II, микро- и наночастицы оксидов железа. Изучено влияние применения дистиллированной воды, уксусной кислоты и молочной кислоты в качестве растворителей, глицерина, глицина, глюкозы, полиэтиленгликоля, диметилсульфоксида, сорбитола и маннитола в качестве пластифицирующих веществ. Также автором проведено сопоставление данных между показателями гемостатической активности новых покрытий в форме губки на основе каппа-каррагинана в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, который в современной медицине не применяется в качестве гемостатического агента. Таким образом, работа Д.Ю. Бычичко, несомненно, обладает научной новизной.

Практическая значимость диссертационных исследований Д.Ю. Бычичко заключается в возможности использования результатов работы для дальнейших токсикологических и клинических испытаний новых комбинированных гемостатических покрытий локального действия на основе альгината натрия и каппа-каррагинана. Данные, полученные при изучении покрытий с введёнными различными добавками, могут быть использованы для создания новой линейки локальных гемостатиков российского локального производства и расширения ассортимента гемостатических средств, доступных к использованию в Российской Федерации.

Результаты проведённых исследований внедрены в научно-исследовательскую работу лаборатории патологии и фармакологии гемостаза ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для проведения работ по Государственному заданию, а также в исследовательскую деятельность ООО фирмы «Технология-Стандарт».

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные научные положения диссертационного исследования отражены в 7 печатных работах, среди которых 4 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при

Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, основные результаты диссертационной работы защищены 5 патентами на изобретения РФ (RU 2627855 C1, RU 2639379 C1, RU 2652270 C1, RU 2695075 C1, RU 2701195 C1).

Оценка содержания диссертации, её завершённость в целом

Диссертационная работа Д.Ю. Бычичко изложена в традиционном стиле на 186 страницах компьютерного текста и состоит из 4 глав (обзор литературы, материалы и методы и 2 главы результатов собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературных источников, включающих в себя 135 отечественных и 192 работы зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 40 таблицами и 57 рисунками.

Введение и актуальность темы четко описаны, убеждают в необходимости проведения данной работы и обосновывают поставленные цели и задачи. Цель и задачи диссертационного исследования направлены на разработку гемостатических покрытий локального действия на основе природных полисахаридов, производство которых возможно на территории Российской Федерации, что позволит замкнуть производственный цикл в рамках одного государства.

Обзор литературы состоит из 3 разделов и посвящён описанию современных средств топических гемостатических средств. Обзор содержит новейшие данные об используемых в настоящее время локальных гемостатических средствах, области применения различных видов каррагинанов. Также в обзоре литературы проведена сравнительная оценка зарубежных и российских кровоостанавливающих препаратов локального действия. В обзоре литературы автор визуально отражает (в виде таблицы), что на текущий момент российский фармакологический сектор производства значительно уступает зарубежному по ассортименту гемостатических средств и разнообразию используемых субстанций, что придаёт работе большую актуальность и своевременность.

В главе «Материалы и методы исследования» достаточно полно представлен дизайн исследования, описаны примененные методики для оценки гемостатической активности, физико-химических свойств (в том числе с помощью оптической и электронной микроскопии) полученных и изучаемых композиций, их влияния на состояние системы свертывания крови.

В главах 3 и 4 представлены основные результаты исследований покрытий в виде губки на основе альгината натрия (глава 3) и каппа-каррагинана (глава 4), проанализированы и сопоставлены данные по оценке гемостатической активности новых покрытий в форме губки в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Подробно изложены результаты экспериментов по определению физико-химических свойств и данные оптической и электронной микроскопии образцов губок. Результаты иллюстрированы на графиках и сведены в таблицы, что делает их восприятие доступным и понятным. В ходе проведенных исследований автор методически четко оценивает комбинации рассматриваемых полисахаридов с различными пластификаторами, растворителями, соединениями на основе металлов, определяя те из них, которые обладают наивысшими потребительскими свойствами: гемостатической активностью, пластичностью, адгезивностью и т.д. Объем проведенных исследований и широкий спектр полученных данных от негативных до превосходных при изучении различных комбинаций полимеров, а также сопоставление их гемостатической активности с уже существующими коммерческими образцами обуславливают высокий уровень доверия к полученным результатам. Итогом этого анализа стало выделение ряда перспективных композиций (губка альгинат натрия+глицерин, губка альгинат натрия+цеолит, аппликация альгинат натрия+сульфат железа (II), аппликация альгинат натрия+наночастицы оксидов железа), порошок и губки монокомпонентного каппа-каррагинана), которые при отрицательных результатах токсикологических проб и успешной клинической апробации должны быть запущены в серийное производство.

В разделе «Заключение» автор обобщает полученные результаты экспериментального исследования, проводит анализ данных и намечает основные направления дальнейшей разработки темы диссертационного исследования. Выводы и практические рекомендации отражают основные результаты выполненного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

При изучении представленной к защите работе возникло несколько вопросов:

1. Чем был обусловлен выбор альгината и каррагинана для разработки локальных гемостатических средств?
2. Проводились ли сравнения гемостатической активности между выделенными перспективными образцами?

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, возникающие вопросы не умаляют научно-практической ценности работы.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения учёных степеней

Диссертационная работа Бычичко Дмитрия Юрьевича «Разработка гемостатических покрытий локального действия на основе натуральных полисахаридов: альгината натрия и каппа-каррагинана (экспериментальное исследование)» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук Белозерской Галины Геннадьевны, содержащей решение актуальной научной задачи - создания топических гемостатических средств на основе природных полимеров (альгината натрия и каппа-каррагинана), имеющей существенное значение для фармакологии. По актуальности, новизне, достоверности полученных результатов и научно-практической значимости диссертация соответствует всем требованиям п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (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., №426 от 20.03.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор - Бычичко Дмитрий Юрьевич достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности «3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)».

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,
доктор медицинских наук
(3.1.15 Сердечно-сосудистая
хирургия)


/ А. А. Купряшов

Подпись официального оппонента доктора медицинских наук
А. А. Купряшова заверяю:

Учёный секретарь ФГБУ «НМИЦ
ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава
России, д.м.н.


/ Н. О. Сокольская



«26» сентября 2022 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ).

Адрес: 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135.

Телефон, e-mail: +7 (495) 414-79-11, aakupryashov@bakulev.ru