

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Щоткіної Наталії Володимирівни

на тему «Біоінженерні основи отримання ліофілізованого

тканиномодифікованого біосумісного матриксу

для використання у кардіохірургії»,

представлену на здобуття ступеня доктора філософії

в галузі знань 16 – Хімічна та біоінженерія

за спеціальністю 163 – Біомедична інженерія

Актуальність теми дисертації

Актуальність обраної теми дисертаційної роботи обумовлена насущною потребою вдосконалення методів лікування серцево-судинних захворювань, особливо в контексті хворих з вродженими вадами серця. Зростаюча кількість захворювань цієї природи, яка за часту вимагає хірургічних втручань, ставить перед медичною наукою і практикою завдання розробки нових, більш ефективних підходів до лікування, відновлення анатомічної структури серця та функції серцево-судинної системи.

На сьогоднішній день, вибір імплантатів для кардіохірургічних операцій є важливим елементом, який впливає на якість життя та подальший прогноз життя і соціально-трудових відносин. Відповідно, розробка та застосування нових технологій, які забезпечують оптимальне відновлення функцій серцево-судинної системи, має значення не лише медичного та і соціально-економічного характеру.

Одним з перспективних напрямків є використання біоімплантів на основі позаклітинного матриксу, які мають близькі до природних тканин механічні та біологічні властивості. Це відкриває широкі можливості для реставрації та регенерації пошкоджених або дефектних тканин серця. Однак важливо визначити оптимальні параметри процесу їх виробництва, забезпечити довготривалу стійкість цих імплантатів у фізіологічних умовах.

З урахуванням сучасних досягнень в галузі тканинної інженерії та регенеративної медицини, дослідження впливу процесів стерилізації та ліофілізації на властивості біоімплантів набуває нового значення. Оптимізація виробництва найбільш біоінтегрованих імплантатів позитивно позначитися на результативності лікування пацієнтів, вплинути на якість їх життя та соціальну реабілітації, а також вартість промислового виробництва.

Отже, дослідження за даною тематикою, має не лише медичне значення у розрізі кардіохірургії і реалізації інноваційних методів лікування, а має велике значення в аспекті біоінженерних технологій і соціальної економіки, що зумовлює її актуальність та перспективність.

Дисертаційна робота Щоткіної Наталії Володимирівни, знаходиться на межі медицини і біоінженерії, а розроблена стандартизація технологічних процесів виготовлення тканиномодифікованих імплантатів для серця, дозволяє впровадити досягнення фундаментально-прикладної науки в практичну, клінічну площину.

Оцінка обґрунтованості наукових результатів дисертації, їх достовірності та новизни

Наукова новизна отриманих результатів дослідження полягає у наступному:

Розроблено перший в Україні технологічний протокол для отримання біоімпланту, створеного на основі децелюляризованого матриксу великої рогатої худоби без застосування глутаральдегіду, який може бути використаний в кардіохірургії. Запропонована технологія відкриває нові перспективи для вдосконалення методів виготовлення біоматеріалів для медичного використання.

Здійснено експериментальне підтвердження високої ефективності розробленої технології та безпечності біоматеріалу, який отримано за умов *in vitro* та його біосумісності *in vivo*. Отримані дані вказують на ефективність та безпечність отриманого матеріалу в якості основного компоненту для відповідного виробу медичного призначення.

Досягнута мета дослідження - біоінженерне обґрунтування технології виготовлення ліофілізованого тканинномодифікованого біосумісного матриксу на основі перикарда великої рогатої худоби. Це важливий крок у напрямку розробки біоматеріалів, які призначені для відновлення анатомії серця та регенерації його тканин.

Використання сучасних методів дослідження, таких як біотехнологічні, мікроскопічні, гістологічні, фізико-механічні, фізичні та інші, обґрунтувало достовірність та адекватність отриманих результатів відповідно до спеціальності 163 – Біомедична інженерія.

Отримані дисертантом результати роботи впроваджені у виробничий процес та практичну (клінічну) площину, що засвідчується фактами використання.

Отримані результати є не лише науковим продуктом, а є матеріалами навчального процесу за спеціальністю "Біомедична інженерія" (з 2022/23 н.р. у викладання курсів "Біоматеріали і біотехнології" та "Клітинна, тканинна та біофармацевтична інженерія" для студентів спеціальності 163 – Біомедична інженерія на кафедрі трансляційної медичної біоінженерії КПІ ім. Ігоря Сікорського (довідка про використання результатів дисертаційної роботи від 11.07.2022р.) а також впроваджені у виробничий процес підприємства "ІКСПАНД" (довідка про використання результатів дисертаційної роботи від 30.01.2023 р.). Це свідчить про їх практичну цінність в сучасному науковому та навчальному світі, а також в практичному виробництві.

Отже, в дисертаційній роботі поставлене наукове завдання виконано повністю, здобувач повною мірою оволодів методологією наукової діяльності.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність та дотримання принципів академічної доброчесності

За своїм змістом дисертаційна робота здобувача Щоткіної Н.В. повністю відповідає Стандарту вищої освіти зі спеціальності 163 – Біомедична інженерія

та напрямкам досліджень відповідно до освітньої програми «Біомедична інженерія».

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею і свідчить про наявність особистого внеску здобувача у науковий напрям регенеративної медицини та біомедичної інженерії.

Розглянувши звіт подібності за результатами перевірки дисертаційної роботи на текстові співпадіння, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Щоткіної Наталії Володимирівни є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить елементів фальсифікації, компіляції, фабрикації, плагіату та запозичень. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів мають належні посилання на відповідне джерело.

Мова та стиль викладення результатів

Дисертаційна робота Наталії Володимирівни Щоткіної написана українською мовою, має чітку та логічну послідовність викладення. Розділи включають в себе вступ, аналітичний огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, результати експериментів, висновки та список літератури. Така структура допомагає читачеві розуміти логічний розвиток та схему досліджень. Загальний обсяг дисертації 191 сторінка, з них обсяг основного тексту – 128 сторінок.

Описи розділів роботи передають враження про доступність та зрозумілість викладення. Автор чітко пояснює ключові аспекти досліджень, використовуючи ясну мову та необхідні наукові терміни. Це дозволяє читачеві без особливих труднощів розібратися у змісті.

Стиль мовлення дисертаційної роботи є науковим, обґрунтованим та формальним. Автор використовує наукову лексику та формулює думки у чітких реченнях. Однак, описи експериментів та результатів також здаються відносно докладними, що може сприяти зрозумінню складних концепцій, а використання мікрофотографій та інших ілюстрацій покращує зрозуміння читача інформації, яка стосується мікроструктури матеріалів та їх властивостей.

Загалом, дисертаційна робота Наталії Володимирівни Щоткіної вражає зрілістю підходу до викладення дослідницьких результатів, високим рівнем обґрунтованості та використанням наукової термінології.

Розділ "Вступ" чітко визначає актуальність теми та обґрунтовує її важливість у контексті наукових програм. Це свідчить про усвідомлення автором значущості своєї роботи в масштабах наукового співтовариства.

У Розділі 1 дисертаційної роботи, автор презентує аналіз літературних даних, пов'язаних з актуальними аспектами біоінженерних технологій виготовлення тканиномодифікованих біоімплантів на основі ксенотканини. Окремий акцент робиться на сучасних підходах до ліофілізації продуктів біологічного походження та методах їх стерилізації. Викладена інформація вказує на високу рівень обізнаності автора в даній галузі.

Також, автор аналізує літературні джерела та стисло викладає основні положення, пов'язані зі створенням біоімплантів на базі ксенотканин. Таке представлення свідчить про його здатність до критичного аналізу та обробки інформації з академічної точки зору. Відсутність суттєвих зауважень до аналізу

літературних джерел може говорити про те, що автор вірно і точно відобразив основні концепції та підходи, представлені в науковій літературі.

Розділ 2 "Матеріали та методи" детально описує методiku дослідження, а також ресурси та матеріали, які були використані для отримання результатів. Це важливо, оскільки цей розділ дає можливість іншим дослідникам повторити експерименти та перевірити отримані результати.

У Розділі 3 дисертаційної роботи, відображено аналіз результатів наукових досліджень, що обґрунтовують оптимізацію параметрів виробництва тканинномодифікованого матриксу на основі перикарду великої рогатої худоби. Автор детально досліджує кожен етап процесу виготовлення децелюляризованого позаклітинного матриксу, включаючи параметри децелюляризації та оптимізацію умов процесу.

Також, автором здійснено обґрунтований аналіз результатів експериментальних досліджень, які стосуються оптимізації виробництва тканинномодифікованого матриксу. Здобувач вказує на те, що досягнуті зміни у температурному режимі процесу децелюляризації (+4°C) та додатковому процесі перемішування при осмотичному лізисі клітин забезпечили значне скорочення часу експозиції матеріалу, від 48 діб до 16 діб. Це покращення є значущим, оскільки воно сприяє збереженню структури колаген-еластинового каркасу матриксу та знижує ризик структурних пошкоджень.

Для підтвердження ефективності оптимізованої технології, автор надає детальний аналіз результатів експериментів, включаючи гістологічний аналіз та мікроскопічне дослідження. Ці методи дозволили встановити відсутність структурних змін у структурі колагену та збереження цілісності волокон тканини. Використання якісного аналізу СЕМ-зображень додатково підтвердило відсутність очевидних змін у структурі та розподілі між колагеновими та еластиновими волокнами децелюляризованого позаклітинного матриксу.

У Розділі 4 дисертаційної роботи наведено детальний аналіз даних, що стосуються впливу різних доз радіонуклідного опромінення на структуру колагенових волокон, біомеханічні та пружно-міцнісні властивості тканинномодифікованого матриксу.

Також автор проводить оцінку стерильності та впливу різних режимів ліофілізації на структуру колагенових волокон виготовленого матриксу.

Для цього дослідження, автор запропонувала використовувати медичні дози радіаційного опромінення у розмірах 5, 10, 15, 20, 25, 30 кГр для забезпечення стерильності зразків матриксу. За результатами досліджень було встановлено, що дози опромінення 20 та 25 кГр спричиняють порушення орієнтації і цілісності близько 30 % колагенових волокон, а доза 30 кГр — більше 50 %, що робить їх непридатними для стерилізації біологічної тканини. Однак дози опромінення 5, 10, 15 кГр не впливають істотно на структуру та орієнтацію колагенових волокон.

Для підтвердження впливу радіаційного опромінення на матрикс, автор проводить тестування пружно-міцнісних властивостей, де встановлено, що опромінення в 20, 25 і 30 кГр порушують структуру та орієнтацію колагенових волокон. Дози опромінення 5, 10, 15 кГр не спричиняють порушень

поздовжньої структури волокон матриксу і можуть бути використані для стерилізації біоімплантів.

Автором також вивчено вплив різних режимів ліофілізації на матрикс. Після аналізу різних режимів (Режим 1, 2, 3), автор визначає, що Режим 3 викликає значні порушення структури колагенових волокон зі змінами призначення температур та тривалості експозиції. Вона встановлює, що оптимальною дозою радіаційного опромінення є 10 кГр при використанні Режиму 3 сублімаційної сушки.

У Розділі 5 дисертаційної роботи автор докладно описує розроблену технологію виготовлення, стерилізації та ліофілізації тканинномодифікованого матриксу на основі перикарду великої рогатої худоби. У цьому розділі автором представлено створену апаратно-технологічну схему виробництва, де крок за кроком пояснюється процес виготовлення матриксу з використанням розробленої технології. Важливим аспектом цього розділу є встановлення технічних вимог до розробленого медичного виробу на підставі національних та міжнародних стандартів. Автор також надає інструкцію щодо проведення контрольних досліджень якості децелюляризації, ліофілізації та стерилізації, що допомагає забезпечити високу якість та безпеку виробу.

У Розділі 6 автор проводить обґрунтування параметрів стандартизації виготовлення біоімпланту на основі перикарду великої рогатої худоби. Здобувачем визначено основні методи контролю якості цього виробу, що гарантує відповідність виробу вимогам стандартів та його безпеку для подальшого використання в медичних застосуваннях.

Розділ 7 висновків завершує дисертацію, в якому автор здійснює чітку узагальнену інтерпретацію отриманих результатів дослідження відповідно до цілей та завдань роботи. Висновки дозволяють читачам лаконічно зрозуміти головні відкриття та важливість виконаної дослідження.

Також варто відзначити короткі резюме в кінці кожного розділу, які надають читачам огляд ключових точок та змісту розділу, допомагаючи структурувати та зрозуміти основну інформацію кожної частини дисертації.

Дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог наказу МОН України від 12 січня 2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

Оприлюднення результатів дисертаційної роботи

Наукові результати дисертації висвітлені у 11 наукових публікаціях здобувача, серед яких: 3 статті у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України; 3 статті у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus, з яких 0 статей у виданнях, віднесених до першого-третього квартилів (Q1-Q3) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports; 0 патентів на винахід, що пройшли кваліфікаційну експертизу та безпосередньо стосується наукових результатів дисертації; 0 патентів України на корисну модель; 0 одноосібних монографій, що рекомендовані до друку Вченою радою КПІ ім. Ігоря Сікорського та пройшли рецензування.

Також результати дисертації були апробовані на 4 наукових фахових конференціях.

Науковий рівень публікацій здобувача можна оцінити як високий, оскільки її дослідження були опубліковані в наукових журналах, які включаються до різних міжнародних наукометричних баз даних, таких як DOAJ, ROAD, HINARI, Chemical Abstracts Service, Google Scholar, Dimensions, OpenAIRE, PubMed/Medline, EBSCO, Scopus, Index Copernicus, Polish Medical Library (GBL) та інші. Це свідчить про високу розпізнаваність та цитованість досліджень.

Зауважу, що в наукових публікаціях здобувача дотримані принципи академічної доброчесності, так як у текстах наведено посилання на використану літературу та інші джерела, а також зазначено авторів і джерела, з якими відбувалася співпраця. В деяких випадках дослідження включають експериментальні дослідження, аналіз літературних даних, огляд літератури, формування висновків, що підтверджує комплексний підхід до досліджень та високий науковий рівень дослідника.

Всі ці публікації містять огляд літератури, формування висновків, а також елементи досліджень, що робить їх науково цінними та показує активність та внесок дослідника в дану область.

Здобувач успішно вибрав публікації в різних наукових журналах, охоплюючи не лише спеціалізовані публікації з біомедичної інженерії, а також журнали з медицини та біології. Це дозволило розширити аудиторію зацікавлених учасників наукового співтовариства та наблизити до можливого практичного використання отриманих результатів.

На прикладі статті "Different type of matrix for cardiac implants: biomedical and bioengineering aspects (Review)". Shchotkina N, Sokol A, Dolinchuk L, Skorohod I, Filipov R, Shepeleva O, Rudenko N, Yemets I. Cell Organ Transplantol. 2021;9(1):54-58. DOI: 10.22494/cot.v9i1.122 автори продемонстрували кілька значущих переваг, які додають цінності цій публікації в науковому та клінічному контексті. По-перше, стаття вдало поєднує біомедичні та біотехнологічні аспекти в дослідженні різних матриць для серцевих імплантів. Це робить її цікавою для широкого кола читачів, включаючи клініцистів, які цікавляться новими методами лікування, а також біоінженерів та біотехнологів, що займаються розробкою нових біоматеріалів.

Це підвищує значимість статті, оскільки вона сприяє інтеграції знань з різних галузей та створює можливості для спільної роботи та обміну ідеями між фахівцями різних наукових напрямків. Такий інтердисциплінарний підхід може привести до нових досліджень, які сприятимуть вдосконаленню лікувальних методів та технологій в області серцево-судинних захворювань.

Таким чином, наукові результати описані в дисертаційній роботі повністю висвітлені у наукових публікаціях здобувача.

Недоліки та зауваження до дисертаційної роботи

У дисертаційній роботі Щоткіної Н.В. зустрічаються поодинокі орфографічні та несуттєві стилістичні помилки.

У ході рецензування дисертаційної роботи до автора виникло декілька зауважень, пропозицій та запитань:

1. Виникло запитання про можливість застосування розробленого біоімпланту не лише у кардіохірургії, але й у загальній хірургічній практиці та трансплантології. Видається доцільним розглянути та обґрунтувати можливі перспективи використання цього біоімпланту в інших галузях медицини, враховуючи його характеристики, властивості та можливу взаємодію з іншими тканинами та органами.

2. Відсутність патентів України на винахід, що пройшов кваліфікаційну експертизу.

Вважаю, що висловлені зауваження не є визначальними і не зменшують загальну наукову новизну та практичну значимість результатів та не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи.

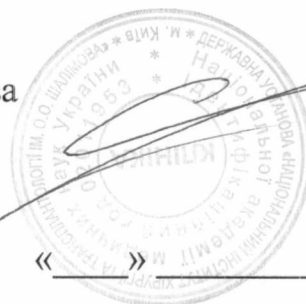
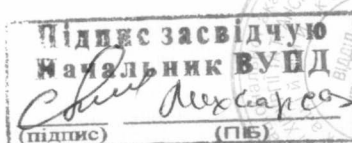
Висновок про дисертаційну роботу

Вважаю, що дисертаційна робота здобувача ступеня доктора філософії Щоткіної Наталії Володимирівни на тему «Біоінженерні основи отримання ліофілізованого тканинномодифікованого біосумісного матриксу для використання у кардіохірургії» виконана на високому науковому рівні, не порушує принципів академічної доброчесності та є закінченим науковим дослідженням, сукупність теоретичних та практичних результатів якого розв'язує наукове завдання, що має істотне значення для галузі знань 16 – Хімічна та біоінженерія. Дисертаційна робота за актуальністю, практичною цінністю та науковою новизною повністю відповідає вимогам чинного законодавства України, що передбачені в п.6-9 «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.

Здобувач Щоткіна Наталія Володимирівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 16 – Хімічна та біоінженерія за спеціальністю 163 – Біомедична інженерія.

Офіційний опонент:

Заступник директора з організаційної та клініко-інноваційної роботи
ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова
НАМН України»
Д.М.Н., С.Н.С.



Руслан САЛЮТІН

« _____ » 20 ____ року