

## ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Миронова Петра Федоровича на тему: «Ефективність лікування гнійної хірургічної інфекції наночастинками срібла та низькочастотним ультразвуком (експериментальне дослідження)», поданої на здобуття ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### **Актуальність теми дисертації.**

Хірургічна інфекція шкіри та м'яких тканин в наш час займає одне з перших місць в структурі хірургічної захворюваності і складає 30-45%. Незважаючи на дотримання принципів асептики і антисептики, розвиток малоінвазивних технологій, широке застосування антибактеріальних препаратів, відсоток хворих з ранової патологією не має тенденції до зменшення, а частота хірургічної інфекції залишається стабільно високою і займає третє місце в структурі всіх внутрішньо-лікарняних інфекцій.

Летальність при таких захворюваннях, як некротичний целюліт і фасціїт, сягає 50%, а при септичних станах може досягати 60%. Останнім часом ситуація ускладнилася зростанням числа полірезистентних патогенних мікроорганізмів, стійких не лише до антибіотиків, але і до антисептиків.

Вивчення біологічних і фізичних властивостей низькочастотного ультразвуку призвело до його широкого використання в хірургії. Ультразвукова хірургічна обробка гнійних ран створила гарну доказову базу протягом останніх 50-ти років і є методом вибору завдяки малому травматизму, скороченню термінів лікування, відсутності побічних ефектів та є економічно обґрунтованою. Володіючи антибактеріальними властивостями, низькочастотний ультразвук суттєво прискорює терміни очищення рани від фібрину та некротичних тканин, підсилює дію багатьох антибіотиків і антисептиків, сприяє депонуванню лікарських речовин в поверхневих шарах рани, стимулює внутрішньоклітинний біосинтез і регенераторні процеси, покращує мікроциркуляцію, підвищує фагоцитарну активність лейкоцитів.

За останні два десятиліття значно зросло застосування наноматеріалів для загоєння ран та профілактики інфекцій. Особливу увагу привертають наночастинки срібла, які, за рахунок збільшення хімічного потенціалу, великої питомої поверхні, високої проникаючої здатності і адсорбційної активності, володіють широким антибактеріальним спектром дії як проти грамнегативної, так і грампозитивної мікрофлори та не викликають резистентності у мікроорганізмів. Наночастинки срібла здатні створювати стійкий антибактеріальний ефект та водночас мають протизапальні властивості, що дозволяє використовувати їх у якості антисептичного засобу та у складі перев'язувального матеріалу.

Отже, враховуючи вищесказане, є актуальним дослідження поєданого застосування наночастинок срібла та низькочастотного ультразвуку при лікуванні гнійних захворювань м'яких тканин з метою прискорення очищення ран від гнійних некротичних тканин, зменшення бактеріального обсіменіння та стимуляції репаративних процесів, враховуючи фазність перебігу ранового процесу.

Дисертаційна робота Миронова Петра Федоровича виконана на базі Центру колективного користування науковим обладнанням медичного інституту Сумського державного університету. Частина результатів роботи одержана під час виконання держбюджетної теми № 0118U003577 (2018-2020 рр.) «Ефективність протимікробної дії нанокмпозитних комплексів (хітозан-нанометали) відносно полірезистентних клінічних ізолятів»; гранту НТСА СумДУ (2018 р.) «Дослідження змін хімічного складу та ультраструктури клітинної стінки антибіотикорезистентних клінічних ізолятів *E. coli* під впливом композитів «хітозан-нанометали».

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

Комісія з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень медичного інституту Сумського державного університету в результаті перевірки наданих матеріалів дисертаційного дослідження «Ефективність лікування гнійної хірургічної інфекції наночастинками срібла та низькочастотним ультразвуком (експериментальне

дослідження)», яке виконане аспірантом кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізотерапії Сумського державного університету Мироновим Петром Федоровичем, 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, інструкціям GLP (2002 р.), відповідно до вимог та типових положень МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (протокол № 2/9 від 17 вересня 2021 р.).

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

Дисертаційну роботу виконано на достатній кількості для обґрунтованого статистичного аналізу матеріалу – 240 лабораторних білих щурах-самцях зрілого віку. Для дослідження процесів загоєння гострих гнійних ран та гнійних ран, що тривало не загоюються, з використанням наночастинок срібла та низькочастотного ультразвуку був виконаний експеримент. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з декількома порівняннями на програмному забезпеченні GraphPad Prism 8.0. Безперервні дані у манускрипті представлені у вигляді значень середньої арифметичної (M) та середнього квадратичного відхилення (SD). Перевірку величин на нормальність розподілу виконано із використанням критерію Колмогорова-Смірнова. Значення  $P < 0,05$  вважали статистично достовірним.

Дисертаційне дослідження Миронова Петра Федоровича 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.**

Досліджена антимікробна активність наночастинок срібла, розміром 25-60 нм, по відношенню до будників хірургічної інфекції: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *C. albicans*. Вперше запропоновано поєднане застосування наночастинок срібла розміром 25-60 нм та низькочастотного ультразвуку ( $26,5 \pm 1,98$  кГц) для підсилення антимікробної активності наночастинок срібла. Вперше досліджені цитотоксичні властивості наночастинок срібла, розміром 25-60 нм, на культурах клітин дермальних фібробластів.

Вперше запропоновано спосіб лікування гнійного ранового процесу наночастинами срібла та низькочастотним ультразвуком. Доведена ефективність та доцільність поєданого застосування наночастинок срібла та низькочастотного ультразвуку ( $26,5 \pm 1,98$  кГц) при лікуванні експериментальних гострих гнійних ран та гнійних ран, що тривало не загоюються (патент України на корисну модель № 139132, заявка № u 2019 05464 від 21.05.2019, опубл. 26.12.2019, бюлетень № 24). Вперше досліджена можливість розвитку резорбтивної дії розчину наночастинок срібла, розміром 25-60 нм, при його поєданому застосуванні з низькочастотним ультразвуком ( $26,5 \pm 1,98$  кГц) та проведено аналіз кумулятивної здатності наночастинок срібла в тканинах експериментальних гнійних ран.

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

Спосіб поєданого використання наночастинок срібла разом з низькочастотним ультразвуком ефективний проти збудників гнійної хірургічної інфекції, патогенетично обґрунтований, має доведену ефективність на прикладі лікування експериментальних гострих гнійних ран та гнійних ран, що тривало не загоюються.

Проведене дослідження дозволило визначити комплекс особливостей морфофункціонального стану експериментальних гнійних ран за умов застосування наночастинок срібла та низькочастотного ультразвуку і може бути використане як підґрунтя під час дослідження процесів регенерації гнійних ран у експериментальній медицині та практиці гнійної хірургії.

Поєднане використання низькочастотного ультразвуку та наночастинок срібла істотно зменшує необхідну антибактеріальну концентрацію наночастинок срібла, що дозволяє їх застосовувати без цитотоксичної дії. Одержані результати можуть бути основою подальшого

дослідження токсичності наночастинок срібла для організму людини.

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

Результати дисертаційної роботи опубліковано у 20 працях, з яких: 5 статей у наукових виданнях (з них 2 – у журналах, які індексуються НМБД Scopus, та 3 - у фахових виданнях України), 1 патент на корисну модель та 14 тез доповідей на наукових конференціях. Сукупність усіх публікацій відображає викладені в дисертації результати дослідження, що відповідає вимогам п. 11 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167.

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

1. Myronov P, Bugaiov V, Holubnycha V, Sikora V, Deineka V, Lyndin M, et al. Low-frequency ultrasound increase effectiveness of silver nanoparticles in a purulent wound model. *Biomed Eng Lett* [Internet]. 2020 Oct 17 [cited 2021 Feb 19];10(4):621-31. DOI: 10.1007/s13534-020-00174-5
2. Holubnycha V, Myronov P, Bugaiov V, Opanasyuk A, Dobrozhan O, Yanovska A, et al. Effect of ultrasound treatment on chitosan-silver nanoparticles antimicrobial activity. In: 8th International Conference on Nanomaterials: Applications and Properties [Internet]; 2018 Sept 9-14; Zatoka, Ukraine. IEEE; 2018 [cited 2019 Dec 18]; p. 04NNLS09-1-4. DOI: 10.1109/NAP.2018.8914849
3. Миронов ПФ, Бугайов ВІ, Голубнича ВМ, Погорелов МВ. Застосування наночастинок срібла в умовах ультразвукової кавітації при лікуванні гнійної хірургічної інфекції. *Харківська хірургічна школа*. 2019 Лют 20;1(94):60-4.
4. Миронов ПФ, Бугаев ВІ, Тимакова ЕА, Рогульская ЛА. Цитологическая характеристика экспериментальных гнойных ран при лечении наночастицами серебра. *Український журнал медицини, біології та спорту*. [Интернет]. 2019 [цитировано 2020 Січ 22];4(6):60-6. DOI: 10.26693/jmbs04.06.060
5. Myronov PF, Bugaiov VI, Tymakova OO, Pogorielov MV, Opanasyuk AS. Cytological examination of experimental purulent wounds in the treatment of silver nanoparticles in ultrasound cavitation. *EUMJ* [Internet]. 2019 Dec 29 [cited 2020 Oct 21];7(4):389-95. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2019;7\(4\):386-95](https://doi.org/10.21272/eumj.2019;7(4):386-95)
6. Myronov P, Bugaiov V, Holubnycha V. Combined antimicrobial effect of silver nanoparticles and ultrasound. In: Pogorielov M, editor. *Topical issues of theoretical and clinical medicine. International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists*; 2018 Oct 17-19; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2018. p. 98.
7. Holubnycha V, Myronov P, Husak Ye. Susceptibility of gram-negative rods to metallic nanoparticles. *Medicine*. 2019;55(suppl.1):94. (International Scientific Conference on Medicine organized within the frame of the 78th International Scientific Conference of the University of Latvia; 2019 Feb 22; Riga.)
8. Миронов ПФ, Голубнича ВМ, Бугайов ВІ. Антибактеріальні властивості поєднаного застосування наночастинок срібла, міді та ультразвуку. В: XVI міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців. *Актуальні питання сучасної медицини*; 2019 Бер 28-29; Харків. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна; 2019, с. 174-5.
9. Миронов ПФ. Лікування гнійної хірургічної інфекції наночастинками срібла та низькочастотним ультразвуком. В: Кондратенко ПГ, редактор. *Матеріали 81-го наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених. Медицина XXI сторіччя*; 2019 Квіт 25-26; Краматорськ. Краматорськ: ТОВ «Краматорський друкарський дім»; 2019. с. 244-5.
10. Myronov P, Buzyna O, Bugaiov V. Application of silver nanoparticles and ultrasound in the treatment of purulent wounds. In: Tekin E, Oner C, editors. *Istanbul international student congress. Current and emerging diseases*; 2019 May 16-17; Istanbul. Turkey: Istanbul; 2019. p. 31-2.
11. Myronov P, Deineka V, Solodovnyk O. Cell toxicity of AgNPs and chitosan-AgNPs complex. In: *International conference. Nanomaterials for biosensors and biomedical applications*; 2019 2-4 July; Jurmala. Latvia; 2019. p. 55.
12. Myronov P. Microbiological evaluation the effectiveness of the purulent wounds healing with silver nanoparticles and low-frequency ultrasound. In: Pogorielov M, editor. *International*

Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists. Biomedical Perspectives; 2019 Oct 16-18; Sumy. Sumy: State University; 2019. p. 131.

13. Myronov P, Savchenko A, Husak Ye, Korniienko V, Holubnycha V. The influence of silver nanoparticles on formation of the escherichia coli biofilms. В: Руденок ТА, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю Харківської медичної академії післядипломної освіти. Медицина XXI століття; 2019 Лист 29; Харків. Харків: ХМАПО; 2019, с. 90.

14. Миронов ПФ, Бугайов ВІ, Опанасюк АМ, Загородня ТМ. Цитологічна характеристика експериментальних гнійних ран при лікуванні наночастинками срібла та низькочастотним ультразвуком. В: Руденок ТА, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю Харківської медичної академії післядипломної освіти. Медицина XXI століття; 2019 Лист 29; Харків. Харків: ХМАПО; 2019. с. 53-54.

15. Миронов ПФ, Бугайов ВІ, Погорелов МВ, Голубнича ВМ, Опанасюк АС, винахідники; Сумський державний університет, патентовласник. Спосіб лікування гнійних ран наночастинками срібла в умовах ультразвукової кавітації. Патент України № 139132. 2019 Груд 26.

16. Holubnycha V, Korniienko V, Myronov P. Antibiofilm activity of Ag nanoparticles against methicillin-resistant *S. aureus*. *Medicine*. 2020; 56(suppl.1):260. (International Scientific Conference on Medicine organized within the frame of the 78th International Scientific Conference of the University of Latvia; 2020; Riga.)

17. Myronov P, Zahorodnya T. Efficiency of experimental chronic purulent wounds treatment with silver nanoparticles and low-frequency ultrasound. In: Pogorielov M, editor. International Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists. Biomedical Perspectives II; 2020 Oct 20-22; Sumy. Sumy: State University; 2020. p. 101.

18. Миронов ПФ. Антибактеріальні властивості наночастинок срібла та низькочастотного ультразвуку при лікуванні експериментальних хронічних гнійних ран. В: Матвєєнко МС, редактор. XVIII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців. Актуальні питання сучасної медицини; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна; 2021, с. 102-3.

19. Миронов П. Гістологічні особливості процесу загоєння гнійних ран при лікуванні наночастинками срібла та низькочастотним ультразвуком. В: Корда ММ, редактор. XXV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених; 2021 Квіт 12-14; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2021, с. 123.

20. Миронов ПФ. Гистологические особенности процесса заживления гнойных ран при лечении наночастицами серебра. *Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований*. 2021;2(1):796-7. (Материалы 75-ой Международной научн.-практ. конф. студентов-медиков и молодых учёных. Современная медицина и фармацевтика: новые подходы и актуальные исследования; 2021; Самарканд.)

#### **Апробація одержаних результатів.**

Основні наукові результати роботи доповідалися і представлялися на таких конференціях:

Міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (Суми, 2018 р.); Міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Біомедичні перспективи» (Суми, 2019, 2020 рр.); 77-ій міжнародній науковій конференції Латвійського університету (Рига, Латвія, 2019 р.); 78-ій міжнародній науковій конференції Латвійського університету (Рига, Латвія, 2020 р.); Міжнародній конференції «Nanomaterials for biosensor and biomedical applications» (Юрмала, Латвія, 2019 р.); 81-му науково-медичному конгресі студентів та молодих вчених «Медицина XXI сторіччя» (Краматорськ, 2019 р.); XVI міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2019 р.); XVIII міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2021 р.); міжнародному студентському конгресі «Current and emerging diseases» (Стамбул, Туреччина, 2019 р.); XXV міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2021 р.).

**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 й таблицями.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації (Протокол перевірки роботи на плагіат системою StrikePlagiatism. Sumy State University від 09.11.2021 р.). Запозичення, виявлені у роботі, оформлені коректно, і не мають ознак плагіату. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням аспірантом Мироновим Петром Федоровичем.

**Відповідність фаху.**

Дисертаційна робота Миронова П. Ф. 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.**

Дисертант у повному обсязі виконав наукову та освітню складові у відповідності до Індивідуального плану підготовки здобувача ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Миронова П. Ф. «Ефективність лікування гнійної хірургічної інфекції наночастинками срібла та низькочастотним ультразвуком (експериментальне дослідження)» за актуальністю проблеми, методичними підходами, обсягом, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, повнотою викладу принципів наукових положень, що мають істотне значення для галузі знань 22 "Охорона здоров'я", спеціальності 222 "Медицина" повністю відповідає вимогам п. 10, 11 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167, а дисертант заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Рецензенти:**

Асистент кафедри хірургії, травматології,  
ортопедії та фізотерапії Навчально-наукового  
медичного інституту  
Сумського державного університету,  
к.мед.н., доцент

**І.М. Лукавенко**

Доцент кафедри патологічної анатомії  
Навчально-наукового медичного інституту  
Сумського державного університету  
д.мед. н., доцент

**Р.А. Москаленко**



Підписи засвідчую  
Лукавенка І.М.  
Москаленко Р.А.  
Др.ч. Ануркова