

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и международной
деятельности ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

Д.В. Бутнару

24 сентября 2023 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Диссертация «Оптимизация заживления операционных ран после реконструктивных вмешательств на коже в эксперименте» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Сухов Андрей Владимирович, 1981 года рождения, гражданство Российской Федерации, в 2004 году окончил Владивостокский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В период подготовки диссертации Сухов А.В. являлся соискателем кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 01.09.2022 года по настоящее время.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1538/Аз от 15 сентября 2022 году выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2014 года работает врачом-хирургом в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Клинико-диагностический центр № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» по настоящее время.

Научный руководитель:

Блинова Екатерина Валериевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Оптимизация заживления операционных ран после реконструктивных вмешательств на коже

в эксперименте», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу, объединенную общей идеей, которой присущи признаки внутреннего смыслового единства, направленную на решение актуальной задачи современной хирургии – поиску новых способов повышения эффективности заживления послеоперационных ран. Полученные результаты о ранозаживляющем действии 1% коллоидного раствора оксида церия в форме гидрогеля могут быть использованы при проведении последующих исследований инновационной хирургической технологии и ее трансляции в реальную клиническую практику.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Заживление раны – это тонко регулируемый патофизиологический процесс, который включает взаимодействие между резидентными клетками, популяциями мигрирующих в область повреждения инфильтрирующих клеточных популяций, молекулами межклеточного матрикса цито- и хемокинами. Последовательные этапы процесса ранозаживления направлены на достижение, с одной стороны, контроля над факторами внешней агрессии, эрадикации инородных тел и продуктов, и, с другой стороны, регуляции гомеостаза, направленной на обеспечение поддержания целостности тканей, обеспечение их функциональности в ответ на травматическое повреждение с последующей полной тканевой регенерацией.

Ряд металлов в течение веков применялся для лечения ран и проявлял защитные свойства в отношении патогенных микроорганизмов. Наночастицы, основанные на металлах и металлоидах и их соединениях в последнее время нашли широкое распространение в медицине: они применяются в диагностике, медицинской визуализации, доставке лекарственных средств и в качестве противомикробных и ранозаживляющих агентов. За счет своих уникальных

свойств – высокого соотношения площади поверхности к объему и поверхностноактивных свойств, металло-содержащие наночастицы имеют значительные преимущества перед обычными солями металлов и металлическими сплавами. В этой связи накоплен довольно большой объем данных о способности металлосодержащих наночастиц активировать регенерацию и реэпителизацию, проявлять бактерицидные свойства в отношении отдельных колоний микроорганизмов и бактерий-пленкообразователей и др. В этой связи настоящее исследование, посвященное поиску потенциального пути оптимизации лечения кожной раны на основе топического применения наночастиц оксида металла из группы лантаноидов – церия – является, безусловно, своевременным и актуальным, и, с нашей точки зрения, позволит обосновать эффективность и безопасность применения данного перспективного метода в хирургической клинике.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Сухов А.В. лично сформировал рабочую гипотезу, научно обосновал целесообразность изучения эффектов и механизмов топического применения наночастицы цериевого соединения N-ацетил-6-аминогексановой кислоты, разработал структурированный план диссертации. Он провел анализ 165 источников литературы, сформулировал методологическую основу работы; организовал и осуществил сбор научного материала, провел статистический анализ результатов исследования, принял непосредственное участие в подготовке статей. Автором лично проведено экспериментальные хирургические вмешательства на 60 лабораторных крысах-самцах линии Sprague-Dawley и 10 самцах минипигов. Диссертант опубликовал в соавторстве 5 научных работ, из них 2 полнотекстовых статьи изданы в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 статья опубликована в журнале, индексируемом международными системами цитирования Web of Science и Scopus, получен 1 патент на изобретение РФ, 1 публикация – в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных в диссертации результатов подтверждается тем, что первичные экспериментальные данные получены на лабораторных животных, отвечающих требованиям, предъявляемым к доклиническим исследованиям. Методы экспериментально-хирургического исследования, примененные для обоснования основных положений работы, соответствуют рекомендациям национального регулирующего органа. Целесообразность привлечения двух видов животных обосновывается тем, что лабораторные грызуны – крысы – являются наиболее удобным объектом для воспроизведения данного типа экспериментальной патологии, в международной научной периодике имеется большой массив статей, описывающих как способ моделирования кожной раны на этом виде грызунов, так и клиническую и молекулярно-генетическую характеристику этапов раневого процесса при его осложненном и неосложненном течении. Объем проведенных исследований позволил получить результаты, отвечающие требованиям репрезентативности и корректности. Анализ данных, расчетно-графический фрагмент диссертации выполнены с использованием лицензионного программного обеспечения SPSS (версия 16.0, IBM, США) (Glantz, 2012) и корректных методов медицинской статистики.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

На основании комплексного экспериментально-хирургического исследование эффективности курсового топического применения коллоидного раствора наночастиц церия в форме гидрогеля на открытые линейную и циркулярную полнослойную неосложненную кожную рану крыс и на область кожно-пластического закрытия округлой кожной раны минипиггов.

Показано, что топическое курсовое применение 1% коллоидного раствора наночастиц оксида церия в смеси с N-ацетил-6-аминогексановой кислотой в форме водорастворимого гидрогеля ускоряет заживление линейной кожной раны у крыс Sprague-Dawley, сокращает площадь поверхности рубца, снижает

депигментацию, эритематозные изменения и телеангиэктази, атрофические и гипертрофические процессы в области соединения.

Показано, что курсовое (однократно в сутки) воздействие наночастиц оксида церия в форме гидрогеля к сокращению срока полного закрытия раны в среднем до 16,3 суток, уменьшению площади поверхности рубца в среднем до 51,4 мм². Установлено, что в основе полученного эффекта лежит ограничение распространенности и глубины воспалительной реакции, сокращение масштаба инфильтративного процесса. На основе анализа экспрессии маркера Ki-67 и гена *FGFR3* подтверждено ускорение созревания грануляционной ткани и начала реэпителизации.

Установлено, что местное воздействие 1% коллоидного раствора наночастиц оксида церия в смеси с N-ацетил-6-аминогексановой кислотой в форме водорастворимого гидрогеля у животных к 5-м суткам наблюдения приводит к ограничению роста тканевой концентрации провоспалительных цитокинов ФНО-альфа и ИЛ-1бета наряду с повышением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в грануляционных тканях раны, что создает благоприятный баланс межклеточной сигнализации в очаге ранозаживления.

В работе установлено, что локальное воздействие наночастицами оксида церия на область Z-образной кожной пластики округлого дефекта кожи минипигов с планированием лоскутов по Лимбергу повышает прочность рубцового соединения и сопровождается однонаправленным (при сопоставлении с результатами, полученными на крысах) косметическими результатами в виде уменьшения площади поверхности рубца, отсутствия пигментных и эритематозных изменений окружающих тканей, атрофических и гипертрофических процессов в области соединения.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Проведенное исследование имеет большое практическое значение. Полученные результаты о ранозаживляющем действии 1% коллоидного раствора оксида церия в форме водорастворимого гидрогеля могут быть с

успехом использованы при проведении последующих исследований инновационной хирургической технологии и обладают высоким трансляционным потенциалом для реальной клинической практики.

Полученные результаты обосновывают режим и кратность топического использования наночастиц – при применении 1% коллоидного раствора оксида церия в форме гидрогеля его следует наносить равномерным слоем толщиной до 1 мм на открытую раневую поверхность однократно в сутки в течение 10-15 суток.

Инновационный метод лазерной speckle-фотометрии, впервые примененный в условиях экспериментальной кожной раны может быть использован для неинвазивной и точной оценки интенсивности кровотока и динамики ангиогенеза на поверхности неэпителизированных свежих кожных раневых дефектов.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Основные положения и выводы диссертационной работы Сухова А.В. достаточно полно отражены в опубликованных научных работах, посвященных влиянию топического применения наночастиц оксида церия на регенерацию тканей в эксперименте, изучению процессов заживления послеоперационной раны при z-образной пластике кожи в эксперименте на фоне применения церийсодержащего соединения N-ацетил-6-аминогексановой кислоты. Инновационный метод лазерной speckle-фотометрии, впервые примененный в условиях экспериментальной кожной раны может быть использован для неинвазивной и точной оценки интенсивности кровотока и динамики ангиогенеза на поверхности неэпителизированных свежих кожных раневых дефектов.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Важнейшие положения диссертационной работы используются в учебной работе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Акт № 281 от 24.07.2023.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**
Постановили: одобрить диссертационное исследование «Оптимизация заживления операционных ран после реконструктивных вмешательств на коже в эксперименте» (исполнитель – Сухов Андрей Владимирович) на заседании Локального этического Комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол заседания № 03-23 от 16.02.2023.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**
Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия, области исследований, п.4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику», п. 6 «Экспериментальная и клиническая разработка современных высокотехнологичных методов хирургического лечения, в том числе эндоскопических и роботических».

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 1 патент на изобретение РФ, 1 публикация – в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

- **Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / ВАК при Минобрнауки России:**

1) Влияние топического применения наночастиц оксида церия на регенерацию тканей в эксперименте / Галиченко К.А., **Сухов А.В.**, Тимошкин С.П., Алхататнех Б.А.С., Миронов М.М., Елдырева М.В., Сорокваша И.В., Блинова Е.В. // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2023. Т. 25. № 5. С. 96-100.

2) Изучение процессов заживления послеоперационной раны при z-образной пластике кожи в эксперименте на фоне применения церийсодержащего соединения n-ацетил-6-аминогексановой кислоты / Галиченко К.А., Блинова Е.В., Симакина Е.А., **Сухов А.В.**, Шимановский Д.Н., Гилевская Ю.С., Скачилова С.Я., Тимошкин С.П., Кытько О.В., Сорокваша И.Н., Богоявленская Т.А. // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). 2022. Т. 6. № 3. С. 5-11

- **Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:**

1) Cerium-containing n-acetyl-6-aminohexanoic acid formulation accelerates wound reparation in diabetic animals / Ekaterina Blinova, Dmitry Pakhomov, Denis Shimanovsky, Marina Kilmyashkina, Yan Mazov, Tatiana Demura, Vladimir Drozdov, Dmitry Blinov, Olga Deryabina, Elena Samishina, Aleksandra Butenko, Sofia Skachilova, Alexey Sokolov, Olga Vasilkina, Bashar A. Alkhatatneh, Olga Vavilova, **Andrey Sukhov**, Daniil Shmatok, Ilya Sorokvasha, Oxana Tumutolova and Elena Lobanova // Biomolecules, 2021, 11(6), 834.

- **Патенты:**

1) Спрей для лечения инфицированных и неинфицированных ран при сахарном диабете I типа Скачилова С.Я., Ермакова Г.А., Блинова Е.В., Блинов Д.С., Алешина В.А., Симакина Е.А., Либерман Е.Ю., Кильмяшкина М.Ф., Мазов Ян.А., Соколов А.И., Пахомов Д.В., Шматок Д.О., Сухов А.В.,

Коваленко П.С., Сорокваша И.Н., Проскурина О.В., Шилова Е.В., Желтухин Н.К. Патент на изобретение 2790837 С2, 28.02.2023. Заявка № 2021115803 от 02.06.2021

- **Материалы конференций по теме диссертационного исследования:**
 - 1) Изучение ранозаживляющей активности церий-содержащего соединения п-ацетил-6-аминогексановой кислоты при сахарном диабете 2 типа / Блинова Е.В., Сухов А.В., Сорокваша И.Н., Шимановский Д.Н., Галиченко К.А., Скачилова С.Я. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21. № S2. С. 75-76.
- **Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**
 - 1) XXVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2022,23),
 - 2) XXIII Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2022).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п.21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 №0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора. Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенных в диссертацию.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Сухов Андрей Владимирович «Оптимизация заживления операционных ран после реконструктивных вмешательств на коже

в эксперименте» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Заключение принято на заседании кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 13 чел.

Результаты голосования: «за» – 13 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 9 от 19 сентября 2023 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой оперативной хирургии и
топографической анатомии
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет)

С.С. Дыдыкин