

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе

ФГАОУ ВО РНИМУ им.

Н.И. Пирогова Минздрава России

д.б.н., профессор РАН

Д.В. Ребриков



20 29 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации Васина Виталия Ивановича на тему: «Механизмы и оценка эффективности заживления острых кожных ран при использовании наружных и инвазивных лекарственных средств», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.03.03. - Патологическая физиология и 14.01.17 – Хирургия.

Диссертация «Механизмы и оценка эффективности заживления острых кожных ран при использовании наружных и инвазивных лекарственных средств» выполнена на кафедре госпитальной хирургии №1 лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России и кафедре патологии человека Института биодизайна и

моделирования сложных систем федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Васин В.И., 1977 г.р., в 2009 году окончил государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России по специальности «лечебное дело». В 2009-2011 гг. обучался в ординатуре по специальности «хирургия» на кафедре госпитальной хирургии №1 лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2012 года работает в должности старшего лаборанта кафедры госпитальной хирургии №1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по настоящее время.

Во время трудовой деятельности работал над диссертацией и был прикреплен в качестве соискателя к кафедре госпитальной хирургии №1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2019 г. и кафедре патологии человека Института биодизайна и моделирования сложных систем федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в 2021 г.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №261/20 от 30.10.2020 г. выдана Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Силина Екатерина Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологии человека Института биодизайна и моделирования сложных систем Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ступин Виктор Александрович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии №1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность темы диссертации обусловлена ростом числа операций в мире, увеличивающимся количеством бытовых и военных ранений, когда острая рана происходит у соматически здорового человека, а также ростом распространенности хронических трофических язв различной этиологии, заживление которых становятся острой клинической проблемой. Несмотря на постоянно увеличивающееся количество лекарственных средств и методов, используемых для лечения ран, проблема эффективной регенерации до сих пор не решена. Результаты мета-анализов и систематических обзоров по эффективности разных средств и методов, используемых для лечения ран,

демонстрируют отсутствие единых и эффективных подходов и лекарственных средств для лечения ран. Это явилось побуждающим мотивом к выполнению данного исследования, предопределив его цель – изучить влияние мезенхимальных стволовых клеток и полимерного средства на основе хитозана и целлюлозы с интегрированными в состав наночастицами диоксида церия на механизмы заживления острых кожных ран.

Связь с планом научных работ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертационная работа Васина В.И. выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационное исследование Васина Виталия Ивановича посвящено изучению влияния мезенхимальных стволовых клеток и полимерного средства на основе хитозана и целлюлозы с интегрированными в состав наночастицами диоксида церия на механизмы заживления острых кожных ран. В работе выявлены особенности заживления острой кожной раны у крыс зрелого возраста при интактной регенерации под струпом и при дополнительном инъекционном повреждении. Осуществлена оценка динамики размеров ран и эффективность применения полимерного средства на основе хитозана и целлюлозы с интегрированными в состав наночастицами диоксида церия, мезенхимальных стволовых клеток при их местном инъекционном и системном применении, комбинации полимерного средства с культурой мезенхимальных стволовых клеток, а также зарегистрированных лекарственных средств

(стимулятор регенерации тканей депротеинизированный гемодериват крови телят, проотивомикробное комбинированное средство диоксометилтетрагидропиримидин и хлорамфеникол). Изучено влияние выбранных биологических и фармакологических средств на уровень микрогемоциркуляции в краях ран на разных этапах заживления на протяжении двух недель с момента моделирования острой кожной раны. Исследована морфологическая характеристика лейкоцитарных и фибробластных клеток в центре и краях ран в процессе заживления на 3, 7 и 14 сутки при воздействии на них мезенхимальных стволовых клеток, полимерного средства с диоксидом церия, депротеинизированного гемодеривата крови телят, диоксометилтетрагидропиримидин-хлорамфеникола, сравнив с контрольными ранами. Выполнен сравнительный анализ итогов эпителизации и коллагенизации острых кожных ран на протяжении 14 суток с момента их моделирования при заживании ран без лечения, а также при воздействии на них депротеинизированного гемодеривата крови телят, диоксометилтетрагидропиримидин-хлорамфеникола, мезенхимальных стволовых клеток, полимерного средства с диоксидом церия и при комбинации последнего с клеточной терапией.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации.

В выполненной работе вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном его участии на всех этапах исследования: от выбора направления исследования до публикации научных статей, докладов. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, разработке дизайна исследования, формулирования целей и задач, анализе и обобщении полученных результатов, анализе мировой литературы по теме исследования с подготовкой обзора, а также в подготовке отечественных и зарубежных публикаций по теме диссертации. Автор принимал участие на всех этапах проведенного эксперимента, освоил методы, применяемые для получения и оценки результатов, самостоятельно создал электронную базу данных, выполнил статистическую обработку фактических

данных, обобщение, формулировку и научное обоснование результатов диссертационного исследования, включая оформление научных данных (текст, таблицы, рисунки, графики), сформулировав выводы, практические рекомендации, положения теоретической и практической значимости, положения, выносимые на защиту, осуществил подготовку научных публикаций и докладов.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность и обоснованность результатов диссертационной работы основана на использовании достаточного по объему и качеству материала (224 раны на 112 крысах Wistar) с применением различных клинико-инструментальных валидных современных методов исследования, сопоставимости результатов с данными отечественных и зарубежных авторов. План исследования соответствовал цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Статистическая обработка и сравнительный анализ полученных фактических данных выполнен с использованием статистической программы SPSS 23.0 с применением параметрических и непараметрических критериев. Все это позволило сформулировать объективные выводы, которые определены высокой точностью результатов, обосновать научную и практическую значимость работы.

Научная новизна результатов проведенных исследований

Впервые доказана эффективность применения нового разработанного полимерного средства на основе хитозана и целлюлозы с интегрированными в их состав наночастицами диоксида церия как самостоятельный препарат, так и в комбинации с мезенхимальными стволовыми клетками (МСК), и выявлена перспективность применения этих средств в лечении острых кожных ран.

Исследована эффективность применения культуры прогенеторных МСК при их локальном инъекционном применении непосредственно в рану и при генерализации их действия на интактной ране, на новом патофизиологическом подходе объяснен механизм локального и системного действия МСК, а также причины разноречивости результатов исследования МСК и ограниченности времени их эффективности.

Впервые на статистически репрезентативном материале с использованием крыс пострепродуктивного возраста выполнен мультифакторный рандомизированный лонгитюдный эксперимент со стандартизированным моделированием иссечения всех слоев эпидермиса и дермы, анализом гистологических, морфометрических и микроциркуляторных данных на протяжении 14 суток с оценкой фаз экссудативного воспаления, пролиферации, регенерации одновременно в восьми исследуемых группах (результаты исследования новых полимерных и клеточных средств сравнивались не только с группами интактного и инвазивного контроля, но и с зарегистрированными и применяющимися в клинической практике регенеративными средствами). Отдельно изучен морфометрический состав фибробластных и лейкоцитарных клеток в разных отделах ран (центр и края); доказана решающая роль лейкоцитарной инфильтрации и фибробластной пролиферации на развитие разных этапов воспаления и выявлены закономерности, ускоряющие процессы регенерации. Проведен корреляционный анализ клеточного состава с уровнем микрогемоперфузии края ран и с размерами кожных ран при интактном заживлении под струпом и дополнительной травматизации инъекционным введением в края ран лекарственных средств, при применении некоторых зарегистрированных лекарств (стимулятор регенерации тканей депротенинизированный гемодериват крови телят, противомикробное комбинированное средство диоксометилтетрагидропиримидин и хлорамфеникол), МСК при их местном инъекционном и системном применении, а также полимерного средства на основе хитозана и целлюлозы с интегрированными в состав гидрогеля наночастицами диоксида церия и комбинации этого полимерного средства с культурой МСК.

Практическая значимость проведенных исследований

Получены новые данные о механизмах действия и эффективности в части заживления острых ран нового средства, включающего природные биологически активные вещества, такие как хитозан и целлюлоза, где в качестве стабилизирующего компонента использовали наночастицы диоксида

церия. Доказанная доклиническая эффективность разработанных полимерных соединений на основе хитозана и целлюлозы, обогащенных наночастицами диоксида церия, особенно в комбинации с мезенхимальными стволовыми клетками, обуславливает целесообразность проведения дальнейших работ по изучению эффективности и безопасности этих соединений для последующего применения в клинической практике.

Обоснована целесообразность изучения клинического применения мезенхимальных стволовых клеток. Учитывая сопоставимость местного и системного действия МСК их применение целесообразно без дополнительного травмирования ран, что особенно удобно для лечения множественных ран. Поскольку максимальная эффективность МСК ограничивается первыми 3 сутками при системном и 5 сутками при локальном применении, для увеличения изолированного эффекта МСК целесообразно использовать каждые 5 дней.

Доклиническое исследование, построенное на принципах доказательности, сравнило эффекты новых средств с контрольными группами животных, а также с группами в которых применялись имеющиеся сегодня в арсенале практической медицины хорошо зарекомендовавшими себя лекарственными средствами (стимулятор регенерации тканей депротенинизированный гемодериват крови телят и противомикробное комбинированное средство диоксометил-тетрагидропиримидин и хлорамфеникол).

Включение в исследование комплекса объективных инструментальных методов оценки заживления открыло новые данные в части развития фаз раневого процесса в зависимости от применяемого лекарственного средства и его различной эффективности в разные фазы заживления. Это позволило на основании объективных данных определить сроки, в которые используемые средства демонстрируют наилучший результат. Найденные факты заставляют для достижения максимального эффекта динамически изменять применяемые лекарственные средства, что в целом меняет и принятую сегодня доктрину лечения острых кожных ран.

Доказано повреждающее действие на ткани любого раствора или эмульсии вводимого в кожу, что всегда сопровождается замедлением регенерации ран. Проведена оценка скорости эпителизации и коллагенизации ран при разных воздействиях на них (в восьми исследуемых группах – при применении новых полимерных и клеточных средств в сравнении с группами интактного и инвазивного контроля и с зарегистрированными регенеративными средствами).

Определено перспективное направление в разработке новых ранозаживляющих средств.

Неинвазивное исследование уровня микрогемодикуляции кожи края раны позволяет прогнозировать результат заживления, метод может быть рекомендован для оптимального выбора лекарственного средства или их комбинаций, контроля эффективности лечения, для улучшения и ускорения процесса регенерации.

Ценность научных работ соискателя ученой степени заключается в возможности создания новых комбинированных лекарственных средств на основе биологических веществ, демонстрирующих новые качества и высокую эффективность в отношении регенерации тканей и заживления кожных ран.

Полученные результаты диссертационной работы позволят оптимизировать и уточнить протоколы ведения острых кожных ран с использованием методов неинвазивного инструментального контроля и выбора лекарственных средств в зависимости от фазы заживления. В результате это улучшит результаты заживления кожных ран разного генеза.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Фактические данные диссертационного исследования и теоретические заключения, сделанные на их основе, включены в материалы для преподавания (лекции, занятия и др.) и используются при обучении студентов, подготовке ординаторов, аспирантов и слушателей на кафедре госпитальной хирургии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Минздрава России, также используются в практической деятельности медицинских центров ООО «Медсовет» и ООО «Астра-лайн».

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете

Экспериментальное исследование проводилось в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123».

Исследование на животных было одобрено на заседании Регионального этического комитета ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол №5 от 02.11.17 г.), а также Университетской комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Локальном этическом комитете ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России (выписка из протокола №5 от 11.05.2021г).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, из них 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и 4 статьи в зарубежных научных изданиях, индексируемом Scopus, Web of Science и др., в том числе:

1. Васин В.И. Динамика заживления кожной раны при применении инъекционных стимуляторов регенерации у крыс. // Силина Е.В., Мантурова Н.Е., Артюшкова Е.Б и др. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2020;64(3): 54-63. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.
2. Васин В.И. Сравнительная эффективность наружных препаратов с антибактериальным действием для лечения ран. // Ступин В.А., Силина Е.В., Мантурова Н.Е. и др. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В.

- Петровского. - 2020. Т. 8, № 4. С. 135–142. DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-4-135-142
3. Васин В.И. К вопросу об эпидемиологии и лечении острых и хронических ран. // Ступин, В.А., Корейба К.А., Силина Е.В. и др. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия естественные и технические науки. – 2021; №04/2. -С. 70-74 DOI 10.37882/2223-2966.2021.04-2.01
 4. Vasin V.I. Multicomponent polysaccharide essential formula of wound healing medicines enriched with fibroblast growth factor. // Silina EV, Khokhlov NV, Stupin VA et al // **International Journal of Biomedicine**. -2019;9(3):247-250. DOI: 10.21103/Article9(3)_OA12 (Web of Science)
 5. Vasin V.I. Efficacy of A Novel Smart Polymeric Nanodrug in the Treatment of Experimental Wounds in Rats. // Silina E.V., Manturova N.E., Artyushkova E.B. et al // **Polymers**. - 2020,12:e1126. DOI: 10.3390/polym12051126 (Scopus, Web of Science, Q1)
 6. Vasin V.I. The Effect of Inflammation on the Healing Process of Acute Skin Wounds Under the Treatment of Wounds with Injections in Rats. // Stupin V, Manturova N, Silina E et al // **Journal of Experimental Pharmacology**. -2020;12:409-422. DOI: 10.2147/JEP.S275791 (Scopus, Q2).

Рекомендации диссертации к защите с учётом научной зрелости соискателя.

Диссертационная работа Васина В.И. представляет большой интерес, как в научном плане, так и в практическом здравоохранении.

Положительная оценка диссертации, вытекающая из ее актуальности, достоверности полученных данных, обоснованных выводов и практических рекомендаций позволяют отметить теоретическую и практическую значимость исследования. Васин В.И. является исследователем, проявившим при выполнении работы глубину теоретических знаний, творческий подход к

решению поставленных задач. По своим профессиональным и моральным качествам Васин В.И. заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук. Диссертационная работа соответствует специальностям 14.03.03. - Патологическая физиология и 14.01.17 – Хирургия.

Постановили:

Таким образом, диссертационная работа Васина Виталия Ивановича «Механизмы и оценка эффективности заживления острых кожных ран при использовании наружных и инвазивных лекарственных средств» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Силиной Екатерины Владимировны и доктора медицинских наук, профессора Ступина Виктора Александровича, содержащей решения важных научных задач. Выявлены особенности заживления острой кожной раны у животных с оценкой эффективности некоторых зарегистрированных лекарственных средств, прогениторных мезенхимальных стволовых клеток, нового полимерного средства на основе хитозана и целлюлозы с интегрированными в состав наночастицами диоксида церия и комбинации этого полимерного средства с культурой мезенхимальных стволовых клеток в сравнении с интактной регенерацией под струпом и при дополнительном инъекционном повреждении. Изучено влияние отобранных биологических и фармакологических средств на уровень микрогемодиализации на разных этапах заживления. Исследована гистологическая и морфометрическая характеристика с оценкой лейкоцитарных и фибробластных клеток в центре и краях ран в изучаемых группах.

Диссертация «Механизмы и оценка эффективности заживления острых кожных ран при использовании наружных и инвазивных лекарственных средств» Васина Виталия Ивановича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.03. - Патологическая физиология и 14.01.17 – Хирургия.

Заключение принято на совместном заседании сотрудников кафедры госпитальной хирургии №1 лечебного факультета Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и сотрудников кафедры патологии человека Института биодизайна и моделирования сложных систем федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый «Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 19 чел. Результаты голосования: "за" – 19 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 4 от 25 ноября 2021 г.

Председатель конференции:

профессор кафедры госпитальной хирургии №1
лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
доктор медицинских наук



И. С. Абрамов

