

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.

20 21 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании решения совместного заседания 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 Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры госпитальной хирургии №1 лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России.

Диссертация «Механизмы и оценка эффективности заживления острых кожных ран при использовании наружных и инвазивных лекарственных средств» выполнена на 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 Минздрава России (Сеченовский Университет) и 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.

Васин Виталий Иванович, 20.05.1977 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончил федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России (лечебный факультет) в 2009 году по направлению «лечебное дело».

В 2021 году прикреплен в качестве соискателя ученой степени кандидата медицинских наук при кафедре патологии человека Института биодизайна и моделирования сложных систем по специальностям 14.03.03. - Патологическая физиология и 14.01.17 – Хирургия.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №261/20 от 30.10.2020 г. выдана в ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России.

С 2012 года работает в должности старшего лаборанта кафедры госпитальной хирургии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России по настоящее время.

Научные руководители:

Силина Екатерина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологии человека Института биодизайна и моделирования сложных систем ФГАОУ ВО Первый МНМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Ступин Виктор Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Механизмы и оценка эффективности заживления острых кожных ран при использовании наружных и инвазивных лекарственных средств», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03. - Патологическая физиология и 14.01.17 – Хирургия, принято следующее заключение:

- **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, диоксометил-

тетрагидропиримидин-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.

- **Актуальность темы диссертационного исследования** 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.

Диссертационная работа Васина В.И. выполнена в соответствии с планом научной работы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом выполняемых в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) исследований по теме: "Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на основе достижений медико-биологических исследований", номер государственной регистрации 01.2.006.06352.

• 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 прогениторных 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 депротеинизированный гемодериват крови телят, проотивомикробное 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 депротеинизированный 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 микрогемоциркуляции 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 композитных 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 кафедрах патологии человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России и госпитальной хирургии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России.

- **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).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

14.03.03 – Патологическая физиология и 14.01.17 – Хирургия

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

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 7 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 4 статьи в зарубежных научных изданиях, индексируемом Scopus, Web of Science и др.), 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России¹ (не менее 2):

- 1) Силина Е.В., Мантурова Н.Е., Артющкова Е.Б., Литвицкий П.Ф., Васин В.И., Синельникова Т.Г., Гладченко М.П., Крюков А.А., Аниканов А.В., Каплин А.Н., Наимзада М.Д.З., Ступин В.А. /Динамика заживления кожной раны при применении инъекционных стимуляторов регенерации у крыс//. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2020;64(3): 54-63. doi: 10.25557/0031-2991.2019.03.
- 2) Ступин В.А., Васин В.И., Мантурова Н.Е., Артющкова Е.Б., Гладченко М.П., Иванов А.В., Салтыков А.Б., Силина Е.В. /Сравнительная эффективность наружных препаратов с антибактериальным действием для лечения ран//. 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., Ступин В.А., Корейба К.А., Ягжина В.Е., Сенина Е.Р., Селюто В.В, Силина Е.В. / К вопросу об эпидемиологии и лечении острых и хронических ран // 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

в иных изданиях:

¹ С 1 июля 2021 года будут действовать требования, изложенные в п.20 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

- 1) Silina EV, Khokhlov NV, Stupin VA, Manturova NE, Vasin VI, Velikanov EV, Popov AL, Gavrilyuk VB, Artyushkova EB, Gladchenko MP, Ivanov AV, Dudka VT, Kryukov AA, Furman YuV, Kaplin AN, Anikanov AV, Chernyatina MA, Anurova EV. Multicomponent polysaccharide essential formula of wound healing medicines enriched with fibroblast growth factor. *International Journal of Biomedicine*. -2019;9(3):247-250. doi: 10.21103/Article9(3)_OA12 (Web of Science)
- 2) Silina E.V., Manturova N.E., Vasin V.I., Artyushkova E.B., Khokhlov N.V., Ivanov A.V., Stupin V.A. Efficacy of A Novel Smart Polymeric Nanodrug in the Treatment of Experimental Wounds in Rats. *Polymers*. - 2020,12:e1126. doi: 10.3390/polym12051126 (Scopus, Web of Science, Q1)
- 3) Stupin V, Manturova N, Silina E, Litvitskiy P, Vasin V, Artyushkova E, Ivanov A, Gladchenko M, Aliev S. The Effect of Inflammation on the Healing Process of Acute Skin Wounds Under the Treatment of Wounds with Injections in Rats. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2020;12:409-422. doi: 10.2147/JEP.S275791 (Scopus, Q2)
- 4) Васин В.И., Ступин В.А., Силина Е.В. Влияние инъекционных лекарственных средств на заживление острых ран. Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования: сб. ст. по материалам XLVI Международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования». – № 3(42). – М., Изд. «Интернаука», 2021. С.59-64. doi: 10.32743/25419854.2021.3.42.253382
- 5) Васин В.И. Эффективность и механизмы заживления ран при применении биополимеров и стволовых клеток. *European Research*: сб. ст. XXXI Международной научно- практической конференции. – МЦНС «Наука и Просвещение». – 2021. С.240-242.
- 6) Silina E, Stupin V, Manturova N, Vasin V, Koreyba K, Litvitskiy P, Saltykov A, Balkizov Z. Acute Skin Wounds Treated with Mesenchymal Stem Cells and Biopolymer Compositions Alone and in Combination: Evaluation of Agent

Efficacy and Analysis of Healing Mechanisms. *Pharmaceutics*. 2021, 13, 1534. – 17 pages. doi: 3390/ pharmaceutics13101534 (Scopus, Web of Science, Q1)

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) на XLVI международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования».
- 2) XXXI International scientific conference «European Research».

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Заключение

Диссертационная работа Васина Виталия Ивановича «Механизмы и оценка эффективности заживления острых кожных ран при использовании наружных и инвазивных лекарственных средств» 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 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 Минздрава России (Сеченовский Университет) и на кафедры госпитальной хирургии №1 лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России.

Присутствовало на заседании 19 чел.

Результаты голосования: «за» - 19 чел., «против» - 0 чел.,

«воздержалось» - 0 чел., протокол № 23 от «26» ноября 2021 г.

Председательствующий на заседании

доктор медицинских наук, профессор,

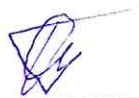
заведующий кафедрой патологии человека

Института биодизайна и моделирования сложных систем

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.

И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)



Сергей Бранкович Болевич

профессор кафедры госпитальной хирургии №1

лечебного факультета

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России

доктор медицинских наук



Игорь Сергеевич Абрамов