

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.

« 31 » января 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

На основании решения совместного заседания учебно-методической конференции Института регенеративной медицины и Института клинической морфологии и цифровой патологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского №1 от 18 января 2022г.

Диссертация «Морфологическое обоснование эффективности применения NO-содержащих газовых потоков и донора оксида азота – ДНКЖ на стимуляцию раневого заживления» выполнена на базе Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Игрункова Александра Валерьевна, 1996 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский Университет) в 2019 году по специальности «31.05.01 Лечебное дело».

В 2019 году зачислена в очную аспирантуру по направлению подготовки 30.06.01 Фундаментальная медицина, по специальности 14.03.02 Патологическая анатомия, где обучается по настоящее время.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1357/Ас от 16 января 2021 года выдана в ФГАОУ ВО Первом Московском государственном медицинском университете имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2021 года работает в должности младшего научного сотрудника отдела «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» Научного центра мирового уровня, ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научный руководитель: Шехтер Анатолий Борухович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Биобанка Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Морфологическое обоснование эффективности применения NO-содержащих газовых потоков и донора оксида азота – ДНКЖ на стимуляцию раневого заживления», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 Патологическая анатомия, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу, содержащую цель, задачи, выводы и практические рекомендации. В целом работа Игрунковой А.В. на тему

«Морфологическое обоснование эффективности применения NO-содержащего газового потока и донора оксида азота – ДНКЖ для стимуляции раневого заживления» является научным трудом, который имеет существенное значение для практического здравоохранения.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Раневые процессы являются серьезной проблемой здравоохранения по всему миру. Доказано, что оксид азота играет важную роль в раневом заживлении, оказывая влияние на все фазы раневого процесса. Это позволило создать особое направление в медицине – NO-терапию, в которой применяются разные способы доставки экзогенного оксида азота. Однако, данные о преимуществах какого-либо метода в лечении ран не определен. Таким образом, поиск оптимальных способов доставки оксида азота в ткани, определение наиболее эффективных доз и параметров их применения являются актуальной задачей.

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

Научные результаты, обобщенные в научной работе Игрунковой А.В. получены ей самостоятельно в ходе работы в Институте регенеративной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Автором проводилось хирургическое моделирование полнослойных асептических кожных ран, стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета. Автор самостоятельно проводила забор и вырезку материала, комплексное гистологическое и иммуногистохимическое исследования, трансмиссионную электронную микроскопию. Автором была проведена статистическая обработка полученных данных, интерпретация и анализ результатов комплекса морфологических исследований. Результаты проведенного исследования были представлены в 9 научных публикациях.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных результатов определяется использованием линейных лабораторных животных, приобретенных в сертифицированном питомнике в количестве 223 особи, что является достаточным для получения

достоверных результатов. В работе применялись известные морфологические и иммуногистохимические методы исследования с использованием сертифицированного научного оборудования, наборов антител и реактивов, проводилось строгое следование исследовательским методикам. Анализ результатов проведен с применением современных методов количественной статистики и с применением стандартного, сертифицированного пакета программы GraphPad Prism, версия 8.00 для Windows (GraphPad Software, Inc). Достоверность первичной документации и личного участия Игунковой А.В. в проведении исследования отражена в Акте проверки первичной документации №370/Р от 14 декабря 2021.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В работе впервые было показано, что NO-терапия с применением аппарата «Плазон» или донора оксида азота ДНКЖ является эффективным методом стимуляции раневого заживления в условиях нормогликемии и при экспериментальном сахарном диабете. При этом NO-содержащий газовый поток снижает активность воспаления и усиливает регенерацию в ране эффективнее, чем донор оксида азота – ДНКЖ. Было продемонстрировано, что на ранних сроках раневого заживления в условиях нормогликемии и гипергликемии NO-содержащий газовый поток и ДНКЖ увеличивают экспрессию виментина в фибробластах, активность регуляторного белка NF- κ B в макрофагах, индекс экспрессии и площадь α -SMA-положительных клеток (маркера миофибробластов) и способствует уменьшению числа миофибробластов на поздних сроках раневого заживления. По данным трансмиссионной электронной микроскопии NO-терапия увеличивала количество зрелых фибробластов и активировала коллагенез в грануляционной ткани на неделю раньше, чем в контроле.

Также была определена оптимальная массовая доза NO при обработке асептических кожных ран NO-содержащим газовым потоком из аппарата Плазон, она составляет 80 мг на 1 см² площади раны. Морфологически было показано, что разработанный спрей, содержащий донор оксида азота ДНКЖ,

способствует интенсивному росту грануляционной ткани в дозе $16,6 \text{ мкг/см}^2$ и подходит для местного применения в терапии ран.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Впервые в мире разработана лекарственная форма ДНКЖ для местного применения и проведены лабораторные испытания, доказывающие ее эффективность. Значимость работы заключается в определении новых задач, направленных на усовершенствование предложенного спрея и разработке показаний для его применения. Впервые проведено морфологическое обоснование более высокой эффективности применения NO-содержащего газового потока для заживления асептических ран, чем использование донора оксида азота. Показано, что для стимуляции раневого заживления раствором ДНКЖ, необходимости пролонгировать курс лечения более чем на 4 суток. Полученные результаты важны для более широкого внедрения NO-терапии в широкой клинической практике. Даны практические рекомендации: для терапии неинфицированных ран оптимально использовать NO-содержащий газовый поток, генерируемый аппаратом «Плазон», с массовой дозой оксида азота 80 мг/см^2 при параметрах потока: температура $39 \text{ }^\circ\text{C}$, скорость $\sim 9 \text{ м/с}$, содержание оксида азота 1340 ppm , двуокиси азота 108 ppm ; расход оксида азота в потоке находится на уровне $\sim 2.3 \text{ мг/с}$, двуокиси азота $\sim 0.2 \text{ мг/с}$. В случае недоступности коммерческого аппарата «Плазон» для стимуляции раневого заживления оптимально использовать спреи с ДНКЖ с дозой активного вещества $16,6 \text{ мкг/см}^2$.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Результаты диссертационного исследования Игрунковой А.В. отражены в 9 публикациях, в том числе в 4 статьях, опубликованных в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (4 статьи в зарубежных научных изданиях, индексируемых Scopus, PubMed).

Игрунковой А.В. была определена оптимальная массовая доза NO в газовом потоке для терапии неинфицированных ран; она составляет 80 мг/см^2 ,

при условиях, что расстояние от манипулятора до раны составляет 80 мм. Предложен новый способ доставки донора оксида азота – ДНКЖ. С помощью комплексного гистологического исследования определена наиболее эффективная доза ДНКЖ для стимуляции регенерации в асептических ранах, она составляет 16,6 $\mu\text{г}/\text{см}^2$.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты исследования были внедрены в учебный процесс Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) при изучении образовательной программы «Введение в регенеративную медицину», читаемой студентам по направлению подготовки 31.05.01 Лечебное дело (Акт о внедрении результатов диссертации в учебный процесс, 10.02.2022).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Проведение данного исследования в рамках диссертационной работы «Морфологическое обоснование эффективности применения NO-содержащих газовых потоков и донора оксида азота – ДНКЖ на стимуляцию раневого заживления» (исполнитель – Бутенко Александра Валерьевна) было одобрено Локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), что отражено в выписке из протокола № 15-19 от 25.11.2019.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Данная работа соответствует паспорту научной специальности 14.03.02 Патологическая анатомия.

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

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 4 статьи в изданиях, индексируемых Scopus, из них 1 обзор; а также 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 3 зарубежных конференций).

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Сеченовским университетом (Scopus) (не менее 2):

1. Shekhter, A. B. Dose-dependent effect of plasma-chemical NO-containing gas flow on wound healing / A. B. Shekhter, A. V. Pekshev, A.B. Vagapov, **A. V. Butenko**, et al. // An experimental study. Clinical Plasma Medicine. – 2020. – 19. – С. 100101. [Scopus], статья

2. Blinova, E. Cerium-Containing N-Acetyl-6-Aminohexanoic Acid Formulation Accelerates Wound Reparation in Diabetic Animals / D. Pakhomov, D. Shimanovsky, M. Kilmyashkina, Y. Mazov, T. Demura, V. Drozdov, D. Blinov, O. Deryabina, E. Samishina, **A. Butenko**, S. Skachilova, A. Sokolov, O. Vasilkina, B. A. Alkhatatneh, O. Vavilova, A. Sukhov, D. Shmatok, I. Sorokvasha, O. Tumutolova, E. Lobanova, et al //Biomolecules. – 2021. – Т. 11. – №. 6. – С. 834. [Scopus, PubMed], статья

3. **Igrunkova, A.** Spray with Nitric Oxide Donor Accelerates Wound Healing: Potential off-the-Shelf Solution for Therapy? / A. Igrunkova, A. Fayzullin, S. Churbanov et al. // Drug Design, Development and Therapy. – 2022. – 16. – P. 349-362 [Scopus, PubMed], статья

В иных изданиях:

4. **Butenko, A.** Review of clinical applications of nitric oxide-containing air-plasma gas flow generated by Plason device / A. Butenko, A. Shekhter, A. Pekshev, et al. //Clinical Plasma Medicine. – 2020. – С. 100112. [Scopus], обзор

5. **Бутенко, А.В.** Зависит ли эффективность оксида азота от способа его доставки? / А.В. Бутенко, А.В. Пекшев, А.Ф. Ванин, и др. // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Медицинская Весна». Москва, – 2019. – С.405

6. **Butenko, A.V.** The application of gaseous nitric oxide and nitric oxide donors for wound healing / A.V. Butenko, A.V. Pekshev, A.F. Vanin, et al. // TERMIS European Chapter Meeting 2019. Tissue Engineering Therapies: From

Concept to Clinical Translation & Commercialisation. Rodos, 27-31 May 2019. – P.1399

7. **Бутенко, А.В.** Различные способы доставки оксида азота для стимуляции раневого заживления / **А.В. Бутенко, А.В., Пекшев А.Ф. Ванин.,** и др. // Гены и клетки №4, Приложение «Сборник материалов IV Национального конгресса по регенеративной медицине». Москва, 20–23 Ноября 2019 г. – С.45

8. **Butenko, A.V.** NO-containing gas flow accelerates wound healing by 7 days. / A.V. Butenko, A.V. Shekhter, A.L. Fayzullin, et al. // Pan pacific connective tissue societies symposium 2020. Melbourne, 24-26 November 2020. – P.354

9. **Butenko, A.** Aerosol form of dinitrosyl iron complexes accelerates wound healing / A. Butenko, A. Fayzullin, S. Churbanov, et al. // Termis 6th World Congress. Maasricht, 15-19 November 2021. – P.1495

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) TERMIS European Chapter Meeting 2019. Tissue Engineering Therapies: From Concept to Clinical Translation & Commercialisation (Родос, Греция).

2) Всероссийская научно-практическая студенческая конференция с международным участием “Медицинская Весна 2019” (Москва, Россия).

3) IV Национальный конгресс по регенеративной медицине 2019 (Москва, Россия).

4) Pan pacific connective tissue societies symposium 2020 (Мельбурн, Австралия).

5) VI Всероссийский форум и IV Международная научная конференция «Наука будущего – наука молодых» 2021 (Москва, Калининград, Россия).

6) 6-й Всемирный конгресс «TERMIS 2021» (Маастрихт, Нидерланды).

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. 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 Игрунковой Александры Валерьевны «Морфологическое обоснование эффективности применения NO-содержащих газовых потоков и донора оксида азота – ДНКЖ на стимуляцию раневого заживления» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 Патологическая анатомия.

Заключение принято на совместном заседании учебно-методической конференции Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины и Института клинической морфологии и цифровой патологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 18 чел.

Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 1 от 18 января 2022 г.

Председательствующий на заседании:

доктор химических наук,

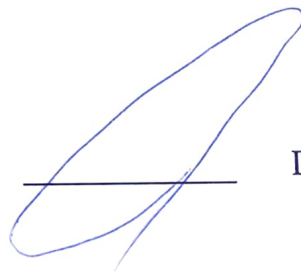
Директор Научно-технологического

парка биомедицины

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

имени И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)



П.С. Тимашев