

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной
работе Государственного бюджетного
учреждения «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт
скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»

д.м.н., профессор



А.Е. Демко

«03» апреля 2025г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» о научно-практической значимости диссертации Орловой Ольги Владимировны на тему «Экспериментальное обоснование применения бактериальной целлюлозы для лечения ожоговых ран», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Проблема лечения пострадавших с ожогами кожи в настоящее время остается актуальной в силу большого количества травм, несчастных случаев и термических повреждений, полученных как при бытовом и производственном травматизме, так и во время военных конфликтов. Поиск новых методик лечения ожоговых ран, использование современных аппаратных методов, раневых покрытий, совершенствование хирургической

техники позволили значительно сократить количество проводимых операций, уменьшить количество осложнений, летальных исходов, улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Однако остаются до конца нерешенными задачи по оптимизации местного лечения, направленного на купирование воспаления и микробной контаминации ожоговых ран, сорбции раневого отделяемого, стимуляции репарации и быстрому закрытию раневых дефектов. В лечении ожогов широко используются мазовые повязки, которые имеют ряд недостатков и, прежде всего, необходимость проведения частых перевязок, сопровождающихся травмированием раневой поверхности, болевым синдромом, инфицированием ожоговой раны. В настоящее время стали активно применяться разнообразные композиционные перевязочные средства, широко внедряются в лечебный процесс клеточные технологии. Универсального средства – раневого покрытия или медицинского изделия, охватывающего все особенности течения раневого процесса, характерного для ожоговой травмы, пригодного для использования во все фазы раневого процесса, не разработано.

Одними из перспективных материалов в лечении ожоговых ран могут явиться новые раневые покрытия на основе влажной бактериальной целлюлозы, производство которых реализуется с помощью современных биотехнологических решений. В литературе имеется небольшое количество работ, посвященных применению этого материала для лечения тяжелых раневых процессов, в том числе и ожоговых ран, однако их авторы положительно оценивают применение этого материала в профилактике инфицирования, уменьшении экссудации, хорошем заживлении, предотвращении грубых рубцовых деформаций. Проведение дополнительных исследований по возможности применения бактериальной целлюлозы в комбустологии, как нового материала для лечения ожоговых ран, в соответствие с ее свойствами, представляется перспективным.

В связи с этим, тема диссертационной работы Орловой Ольги Владимировны «Экспериментальное обоснование применения бактериальной целлюлозы для лечения ожоговых ран» актуальна, имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные Орловой Ольги Владимировной результаты отличаются несомненной новизной. Автором в экспериментальных исследованиях на основе изучения острой токсичности и цитотоксичности доказана безопасность пленок влажной бактериальной целлюлозы при использовании их в качестве кожного покрытия у животных и при контакте с дермальными фибробластами человека *in vitro*.

Автором впервые разработан способ моделирования глубокого ожога кожи в эксперименте, максимально приближенный по механизму к ожоговой травме, который может быть использован для дальнейшего изучения местного лечения ожоговых ран с помощью основных методов, применяемых в комбустиологии, в том числе с помощью раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы.

В эксперименте с помощью клинических, лабораторных, микробиологических методов изучены этапы заживления ожоговых ран с помощью различных биологических раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы. Впервые проведено патоморфологическое и морфометрическое исследование заживления глубоких ожогов кожи в эксперименте в сроки от 5 до 28 суток, в зависимости от применения биологических раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы, в том числе с включением антисептика (1% хлоргексидин), в сравнении с традиционным открытым ведением ожоговых ран с помощью водорастворимой мази Левомеколь.

Автором в ходе сравнительных экспериментальных исследований доказана высокая эффективность заживления ожоговых ран при

использовании раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы за счет формирования закрытой среды, что способствует, наряду с уменьшением количества перевязок и травматизации раневой поверхности, снижению микробной контаминации, увеличению скорости эпителизации ран, улучшению основных клинических и лабораторных показателей.

Значимость результатов диссертации для медицинской науки и практики

Диссертационное исследование Орловой Ольги Владимировны имеет важное как теоретическое, так и практическое значение, поскольку полученные данные демонстрируют эффективность применения бактериальной целлюлозы в комбустиологии. Автором в эксперименте разработан новый способ формирования глубоких ожоговых ран, модель которых в дальнейшем позволит изучать новые методы лечения и раневые перевязочные материалы. Диссертантом выявлена безопасность кожного применения биопленок целлюлозы, которая была продемонстрирована в эксперименте на лабораторных животных, а также при контакте с дермальными фибробластами человека *in vitro*. Патоморфологические изменения ожоговых ран, клинические, микробиологические и лабораторные исследования убедительно доказали высокую скорость заживления ожоговых ран при использовании раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы. Полученная информация дает возможность обосновать клиническую апробацию пленок бактериальной целлюлозы в лечении ожоговых ран.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Орловой О.В. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры госпитальной хирургии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Материалы диссертации, ее выводы и рекомендации используются в учебном процессе кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России согласно учебно-методическим планам и программам подготовки студентов по специальности 31.05.01 «Лечебное дело», аспирантов и клинических ординаторов, обучающихся по программам подготовки кадров высшей квалификации по специальности 31.08.67 «Хирургия», а также включены в программы повышения квалификации на циклах непрерывного медицинского образования.

Достоверность результатов работы, обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов, а также обоснованность выводов и практических рекомендаций основывается на достаточном объеме экспериментальных исследований, корректном их анализе и интерпретацией полученных результатов, статистической обработкой данных, соблюдением принципов доказательной медицины. Диссертационное исследование построено согласно разработанному дизайну, позволяющему достичь поставленной цели при реализации сформулированных задач. Структура диссертационной работы и способ изложения полученного материала позволяют проследить логику рабочей гипотезы ведения ожоговых ран в закрытой среде.

Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертации, подтверждены данными исследования, четко сформулированы, основаны на литературно-библиографических данных, большом количестве экспериментальных исследований, современных методах исследования. Обоснованность научных положений и выводов не вызывает сомнений, поскольку базируется на методическом и методологическом подходе с

использованием статистическим методов, что позволило экспериментально обосновать применение бактериальной целлюлозы в качестве раневого покрытия для лечения глубоких ожогов кожи.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация изложена на 144 страницах, состоит из введения, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающий 35 отечественных и 135 зарубежных источника и 1 приложения. Работа иллюстрирована 36 рисунками и 12 таблицами. Во введении автор достаточно аргументированно обосновал актуальность исследования, медицинскую значимость и приоритетные направления экспериментального исследования. Четыре задачи конкретны, последовательны и логично вытекают из поставленной цели. Положения, выносимые на защиту, а их три, последовательно отражают выявленные автором новые факты и закономерности.

В обзоре литературы дан анализ современного лечения пациентов с термической травмой. Были подробно изучены методы хирургического лечения ожоговых ран, дана оценка эффективности применения у этих пациентов различных видов перевязочных материалов, обобщены новые знания по технологии создания современных композиционных продуктов. Кроме то, представлен анализ литературных публикаций по применению бактериальной целлюлозы в различных медицинских направлениях.

Во второй главе «Материалы и методы» исследования диссертант дает объективное представление о дизайне исследования, отражает его направления и применяемые методы обследования. На первом этапе работы автор предлагает оценить безопасность бактериальной целлюлозы с помощью исследования острой накожной токсичности у экспериментальных животных, а также цитотоксичности при контакте целлюлозного материала с дермальными фибробластами человека *in vivo*. На втором этапе исследования

дается авторское описание формирования глубокого ожога кожи у крыс и проводится сравнительное исследование лечения ожоговых ран в 2 группах животных с использованием бактериальной целлюлозы, находящейся в физиологическом растворе хлорида натрия и 1% растворе хлоргексидина с группой сравнения, где лечение осуществлялось помощью водорастворимой мази левомеколь и контролем. Использованные соискателем клинические, лабораторные, микробиологические, патоморфологические и морфометрические методы для оценки эффективности заживления ран современны и адекватны для решения поставленных задач.

В третьей главе представлены результаты исследования, доказывающие отсутствие проявлений острой токсичности при накожном применении бактериальной целлюлозы у животных, что подтверждалось отсутствием повышения температуры тела и частоты дыхания в период 72 часов, достоверным увеличением их массы в течение 14 суток на 4,4%, отсутствием аллергических, токсических реакций, летальных исходов. Полученные данные дополнялись отсутствием изменений внутренних органов при морфологическом исследовании крыс основной и контрольной групп. В главе также приводятся результаты, свидетельствующие об отсутствии цитотоксичности при контакте целлюлозных пленок с дермальными фибробластами человека *in vitro* с сохранением структуры клеток, их расположения, формы ядер, количества и размера ядрышек, вакуолей цитоплазмы в сравнении с группой контроля.

В четвертой главе соискатель проводит подробный сравнительный анализ эффективности местного лечения ожоговых ран в трех группах животных, где доказывает, что раневые покрытия на основе бактериальной целлюлозы, накладываемые в ранние сроки, при высыхании формируют над раневой поверхностью защитный механический барьер, который препятствует повреждению образующихся в ране новых клеточных элементов, способствует снижению ее экссудации за счет сорбционных свойств материала, уменьшению микробной контаминации. Предложенная

технология при снижении количества перевязок ускоряет заживление ожоговых ран в 1,3 раза по сравнению с открытыми ежедневными мазовыми перевязками.

Автором показано, что при сравнительных патоморфологических и морфометрических исследованиях заживления экспериментальных ожоговых ран в основных группах, где лечение осуществлялось с помощью раневых биопокрытий на основе бактериальной целлюлозы, по сравнению с традиционным открытым ведением, отмечается более эффективное уменьшение плотности воспалительного инфильтрата; меньшая выраженность нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрации; более плотное расположение фибробластов, коллагеновых волокон; образование большего количества новых сосудов капиллярного типа. По результатам гистологических срезов к 28 суткам у более 90% животных групп с бактериальной целлюлозой раневые поверхности достигли окончательных патоморфологических критериев заживления - грануляционная ткань ран состояла из большого количества фибробластов с массивным скоплением коллагеновых волокон, с полным или частичным заживлением раны, имелись отчетливые признаки образования новых сосудов, клетки, участвующие в процессах эпителизации были представлены в большом количестве. В группе сравнения это удалось достичь только у 60% особей, что в среднем на 18,2% ниже, по сравнению с основными группами. Автор констатирует, что период применения раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы сопровождается не значимым повышением уровня гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов и тромбоцитов, отсутствием лейкоцитоза, снижением количества общего белка, увеличением аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз. К 28 суткам отмечены достоверно худшие лабораторные показатели в группе с традиционным лечением по сравнению с 1 и 2 группами: по количеству тромбоцитов (меньше на 32,2% и 53,8%, $p < 0,001$); количеству лейкоцитов (больше на 27,9% и 33,8%), уровню

гемоглобина (ниже 3,7% и 9,1%), уровню АЛТ (выше на 29,1% и 33,1%), уровню АСТ (выше на 29,9% и 26,8%).

Выводы соответствуют задачам проведенного исследования и свидетельствуют о том, что соискатель полностью справился с поставленной целью. Практические рекомендации основаны на результатах исследования, полученных автором, и позволяют рассматривать использование бактериальной целлюлозы в качестве раневых покрытий как перспективный метод оптимизации раневого процесса при ожогах. Список литературы и оформление соответствует действующим правилам и ГОСТу. Автореферат в полном объеме соответствует основным данным, представленным в диссертации, и отражает ее основные направления исследования и полученные результаты.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационного исследования отражены в 5 опубликованных работах, в том числе 3 статьях в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, один из которых включен в международную базу Scopus. Получен 1 патент на изобретение.

Соответствие паспорту специальности

Выполненная диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), а результаты проведенного исследования – области исследования специальности, конкретно пункту 4 – «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику».

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет. Однако

в ходе обсуждения работы соискателю предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Насколько точно воспроизводилась глубокая ожоговая рана по Вашей методике при контакте нагревательной пластины и кожи животного?
2. Почему в вашей работе бактериальная целлюлоза применялась с 1% раствором хлоргексидина?
3. Обоснованным ли было применение бактериальной целлюлозы у 5 больных в длительно незаживающими ранами?

Высказанные замечания не имеют принципиального значения и в целом не снижают ценность выполненного диссертационного исследования.


Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней



Диссертационная работа Орловой Ольги Владимировны на тему «Экспериментальное обоснование применения бактериальной целлюлозы для лечения ожоговых ран», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной задачи – повышение эффективности хирургического лечения глубоких ожоговых ран с помощью раневых биологических покрытий на основе бактериальной целлюлозы.

По актуальности, новизне исследования и научной значимости полученных результатов диссертационная работа Орловой Ольги Владимировны соответствует пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения учёных степеней» (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Орлова Ольга Владимировна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 Хирургия (медицинские науки).

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Орловой Ольги Владимировны на тему «Экспериментальное обоснование применения бактериальной целлюлозы в лечении ожоговых ран» заслушан, обсужден и одобрен на заседании научного отдела и Ученого совета Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе».

Присутствовало на заседании 47 человек. Проведено голосование: «за» - 47 человек, «против» - 0 человек, «воздержалось» - 0 человек. Протокол № 1/01 от «21» января 2025 года.

Доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отдела термических поражений
Государственного бюджетного учреждения
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»
(шифр специальности: 3.1.9. Хирургия)  Е.В. Зиновьев
«21» января 2025 г.

Подпись Зиновьева Евгения Владимировича заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета Государственного бюджетного
учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»,
доктор медицинских наук, профессор  В.Г. Вербицкий
«21» января 2025 г. 
Полное название: Государственное бюджетное учреждение «Санкт –
Петербургский научно – исследовательский институт скорой помощи имени
И.И. Джанелидзе».

Сокращенное название: ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе
Адрес: 192242, Российская Федерация, Санкт – Петербург, ул. Будапештская,
д. 3, лит. А. Тел.: 8(812)774 – 86 – 75; e – mail: info@emergency.spb.ru