

## **ОТЗЫВ**

### **ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры общей и амбулаторной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации Андреева Александра Алексеевича на диссертационную работу Григорьяна Арсена Юрьевича «Концепция местного лечения острых ран кожи и мягких тканей с применением многокомпонентных раневых покрытий (экспериментально-клиническое исследование)», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет Д 21.2.015.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

#### **Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности**

Диссертационное исследование Григорьяна А.Ю., касающееся разработке концепции местного лечения острых ран кожи и мягких тканей с использованием многокомпонентных раневых покрытий и перевязочного материала, способного изменять цвет в ответ на изменения раневой среды, посвящено решению актуальной проблеме современной хирургии.

Несмотря на многообразие способов местного лечения ран данная проблема продолжает оставаться актуальной, т.к. сохраняется достаточно высокий процент гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей, который по данным литературы достигает 35% в структуре стационаров

хирургического профиля. Причинами данного феномена являются рост антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов (возбудителей раневой инфекции), тенденция к изменению качественного состава микрофлоры раны.

Рассматриваемый в исследовании вопрос о неинвазивном мониторинге раневого процесса также является чрезвычайно интересным и актуальным, в связи с тем, что лечение ран на амбулаторном этапе лишает врача возможности ежедневного наблюдения за пациентом. Применение простых методов мониторинга позволяет не только врачу, но и самому пациенту вести наблюдение за раной и своевременно обратиться за квалифицированной помощью.

Следовательно, постоянное совершенствование способов местного лечения ран путем разработки новых многокомпонентных раневых покрытий, а также перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией и формирование системы взглядов на их применения для местного лечения острых ран кожи и мягких тканей заслуживает внимания с позиции совершенствования методов лечения ран.

Таким образом, представленная работа А.Ю. Григорьяна ассоциирована как с экспериментальной, так и с практической хирургией, а ее актуальность несомненна. Работа имеет высокую прикладную и фундаментальную ценность для хирургии.

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

В рамках представленного исследования автором были разработаны 15 многокомпонентных лекарственных средств для лечения ран, 6 из которых были запатентованы (патенты РФ на изобретения 2542376, 2542373, 2603490, 2601897, 2605343, 2646462). Лекарственные средства представляли собой мази, пленки и губки (аэрогели), в составе которых были антисептики диоксидин, мирамистин, хлоргексидина биглюконат и бензалкония хлорид,



кроме того противомикробный препарат метронидазол в сочетании с анестетиком (лидокаина гидрохлорид), стимулятором регенерации тканей метилурацилом и протеолитическим средством химотрипсином. Данные компоненты были иммобилизованы на таких основах как полиэтиленоксид, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, полиметилсилоксана полигидрата, и хитозан-коллагеновый аэрогель.

На первом этапе исследования диссертантом была изучена противомикробная и местноанестезирующая активность и доказана их высокая эффективность в отношении часто встречающихся возбудителей раневой инфекции - *S. aureus*, *E. coli* и *P. aeruginosa*. Доказано, что при добавлении в комбинации противомикробного препарата метронидазола происходит увеличение противомикробного эффекта. Диссертантом определено, что продолжительность местного анестезирующего эффекта была больше при использовании лекарственного средства «пленка с диоксидином».

Диссертантом проведено экспериментальное исследование на моделях чистой, инфицированной, гнойной и гнойно-некротической ран и показана преимущественная активность разработанных многокомпонентных раневых покрытий в виде мазей, пленок и губок в различные фазы раневого процесса. Так в первую фазу наиболее эффективными оказались лекарственные средства с бензалкония хлоридом на основе полиэтиленоксида, бензалкония хлоридом и метронидазолом на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, бензалкония хлоридом и метронидазолом на основе полиэтиленоксида, а также раневые покрытия в виде пленок с бензалкония хлоридом, хлоргексидина биглюконатом, мирамистином и хитозан-коллагеновый аэрогель с диоксидином и лидокаином. На сокращение второй фазы раневого процесса преимущественно оказывали действие лекарственные средства с мирамистином, иммобилизованным на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, мирамистином и метронидазолом на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, а также пленка с диоксидином и хитозан-коллагеновый аэрогель с серебром и химотрипсином.

Результатом анализа проведенного экспериментального исследования явился предложенный и запатентованный диссертантом способ местного лечения гнойно-воспалительного процесса кожи и мягких тканей (патент РФ на изобретение 2808365), в котором автором определены временные диапазоны преимущественной активности при применении разработанных многокомпонентных лекарственных средств.

Григорьяном Арсеном Юрьевичем было выполнено клиническое исследование по определению кислотно-основного состояния раны с одновременной фиксацией вида возбудителя раневой инфекции, вследствие чего было установлено, что чаще всего патогенные микроорганизмы определялись в раневом отделяемом при рН в диапазоне 7,6-7,8, при этом грамотрицательные микроорганизмы достоверно чаще определялись при значениях рН 7,4-7,6.

Также в клиническом исследовании была апробирована комбинация мирамистина, метронидазола и раневого покрытия на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и доказана эффективность данной комбинации при лечении больных с хирургическими инфекциями кожи и мягких тканей. По сравнению с контрольной группой применение данной комбинации привело к сокращению койко-дня в 1,3 раза.

По результатам экспериментального и клинического исследования Григорьяном А.Ю. определены корреляционные связи между планиметрическими показателями ран, уровнем их микробной обсемененности, морфометрическими показателями, концентрацией гидроксипролина в тканях ран и значениями рН ран.

Диссертантом также был разработан неинвазивный метод мониторинга раны с помощью перевязочного материала с галохромным красителем, который в зависимости от рН раны способен изменять цвет, данное свойство было исследовано и подтверждено в эксперименте на модели гнойной раны, получено два патента на изобретение (2626352, 2814373).



Итогом диссертационного исследования явилась разработка системы взглядов на местное лечение острых ран кожи и мягких тканей с применением разработанных многокомпонентных лекарственных средств (мази, пленки, губки) и перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией, в которой учитывали показатель кислотно-основного состояния раны, фазу раневого процесса и выраженность экссудации.

### **Степень достоверности результатов исследования и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность полученных результатов экспериментального исследования обусловлена объемом выборки (924 лабораторные крысы, 80 кроликов), в клиническом исследовании приняло участие 60 пациентов. В диссертации использованы современные методы исследования, соответствующие поставленным цели и задачам. Все полученные данные подвергались адекватно подобранным методам статистического анализа, включая факторный и корреляционный анализ. Выводы и практические рекомендации убедительны и не вызывают сомнения.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Данные экспериментального и клинического исследования, полученные и обработанные диссертантом, а именно корреляционные взаимосвязи между исследуемыми параметрами, такими как планиметрические показатели, уровень клеточных элементов в тканях раневого дефекта, уровень гидроксипролина, значение рН раневой поверхности, уровень контаминации раны микроорганизмами, позволили расширить фундаментальные знания о раневом процессе и дать теоретическое обоснование предложенной концепции.

Разработанные диссертантом и предложенные для лечения ран многокомпонентные лекарственные средства продемонстрировали свою

высокую эффективность на различных экспериментальных моделях ран, где отмечалось снижение уровня микробного загрязнения ран, сокращение срока регистрации признаков воспаления, быстрое, по сравнению с контрольными группами, уменьшение площади ран, созревание грануляций и эпителизация. В том числе в клиническом исследовании была показана эффективность комбинированного применения мирамистина, метронидазола и раневого покрытия на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, что привело к сокращению срока госпитализации пациентов в основной клинической группе.

Значительный вклад в мониторинг раневого процесса привнес разработанный диссертантом перевязочный материал, который изменяет цвет в зависимости от pH раневой поверхности. Особое значение имеет, что данный способ мониторинга не требует удаления перевязочного материала, тем самым не приводит к излишней травматизации раневой поверхности.

Материалы исследования были опубликованы и доложены более чем на 30 конференциях регионального, всероссийского и международного уровня, внедрены в научный, учебный, лечебный и производственный процесс Белгородского государственного национального исследовательского университета, Курского государственного медицинского университета, Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева, Курской городской клинической больницы скорой медицинской помощи, общества с ограниченной ответственностью «Эверс».

Представленная диссертационная работа была поддержана грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (№ МК-5245.2016.7) и грантом Российского научного фонда (№ 23-25-00021).

Григорьяном А.Ю. опубликована 41 научная работа, из которых 10 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных исследований, 6 статей в



изданиях, индексируемых в базах Web of Science и Scopus, зарегистрировано 9 патентов на изобретение.

### **Личный вклад автора**

Диссертантом лично определено направление исследования, цель и задачи. Автор участвовал в реализации всех этапов экспериментального и клинического исследования при содействии соответствующих специалистов. Автором проведена работа по анализу и синтезу отечественных и зарубежных литературных источников. Диссертантом лично выполнена статистическая обработка полученных данных и опубликованы научные статьи и патенты.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационное исследование Арсена Юрьевича Григорьяна соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия, пункту 4 направления исследований: экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

### **Структура и содержание работы**

Диссертационное исследование Григорьяна А.Ю. изложено в традиционном стиле, опубликовано на 300 страницах машинописного текста и включает в себя следующие разделы: введение, четыре главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты экспериментального исследования, результаты клинического исследования), заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, который содержит 167 работ отечественных и 170 – иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 78 рисунками (диаграммы, микро- и макрофотографии ран) и 86 таблицами.

Введение включает в себя такие разделы как актуальность, степень разработанности темы, цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, реализация и внедрение результатов исследования, степень достоверности и апробация результатов работы, соответствие диссертации паспорту специальности, объем и структура диссертации. Следует отметить, что введение написано грамотно, аргументирована актуальность работы, цель и задачи сформулированы четко и понятно.

В обзоре литературы диссертант выделяет шесть разделов с акцентом на современное представление этиологии и патогенеза раневого процесса, тенденции, наблюдаемые в изменении микробиологического пейзажа раны, подробно освещен вопрос о современных лекарственных средствах для местного лечения и мониторинга ран. Подводя итог обзору литературы, диссертант делает акцент на нерешенные вопросы в сфере местного медикаментозного лечения и возможностях неинвазивного мониторинга ран.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны составы многокомпонентных лекарственных средств, которые предложены автором для местного лечения ран. Представлен дизайн исследования. Описаны способы моделирования чистой, инфицированной, гнойной и гнойно-некротической раны. Дана клинико-демографическая характеристика больных, которые участвовали в клиническом исследовании. Методы исследования, которые применил диссертант, адекватно подобраны для решения поставленных задач. Обработка полученных данных проведена с использованием современных статистических методов, включая корреляционный и факторный анализ.

Глава «Результаты экспериментального исследования» включает в себя шесть разделов. В первом разделе дана оценка спектру противомикробной активности разработанных многокомпонентных лекарственных средств. Во втором разделе определена продолжительность местного анестезирующего



эффекта раневых покрытий с анестетиком. В третьем разделе дана характеристика особенностей течения раневого процесса при использовании многокомпонентных лекарственных средств в виде мазей и предложен «Способ местного лечения гнойно-воспалительного процесса кожи и мягких тканей» (патент РФ на изобретение 2808365). Четвертый раздел посвящен оценке эффективности применения раневых покрытий в виде пленок в лечении гнойных ран. Следует отметить, что все четыре разновидности предложенных автором раневых покрытий были запатентованы как средства для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек. По результатам исследования определены раневые покрытия с преимущественной активностью в первую и/или вторую фазу раневого процесса. В пятом разделе на модели чистой, инфицированной и гнойно-некротической раны была изучена эффективность раневых покрытий в виде хитозан-коллагеновых аэрогелей с иммобилизованными компонентами коллоидного серебра, диоксином и лидокаином, а также коллоидным серебром и химотрипсином. В данном разделе получены новые данные о динамике уровня гидроксипролина в тканях раны и его корреляционных взаимосвязях с другими показателями, такими как планиметрические показатели, клеточный состав регенерирующей раны, степень контаминации раневой поверхности. В шестом разделе диссертантом рассматривается вопрос возможности применения перевязочного материала, пропитанного галохромным красителем, в качестве инструмента для мониторинга раневого процесса, основанного на динамике pH раневой поверхности, по результатам данного раздела был зарегистрирован патент РФ на изобретение № 2814373 «Способ прогнозирования нагноения ран кожи и мягких тканей».

В главе «Результаты клинического исследования» показана эффективность применения комбинации мирамистина, метронидазола и раневого покрытия из натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, применение которой у пациентов с гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей приводило к статистически значимому сокращению срока лечения по

сравнению с контрольной группой. При проведении факторного анализа было показано, что контрольная группа уступала основной группе по количеству хорошего и отличного результата лечения, разница составила в 1,6 раза.

В «Заключении» диссертантом проводится сопоставление полученных им результатов с литературными данными и выводится концепция местного лечения острых ран кожи и мягких тканей, где находит место применение разработанных диссертантом многокомпонентных лекарственных средств и перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией.

Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, логично вытекают из полученных результатов.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Основываясь на новых прикладных и фундаментальных знаниях, полученных в результате реализации настоящего исследования, следует рекомендовать их к внедрению в учебную и научную работу кафедр хирургического профиля, а также практическую деятельность лечебных учреждений.

### **Замечания и вопросы**

В диссертации вместо термина «асептические раны» используется термин «чистые раны», что является не корректным с учетом существующих классификаций, несмотря на его применение другими авторами.

Диаграммы, изображенные на рисунках 36, 74, 75 и 77 построены неправильно, т.к. на них представлены данные 4-х показателей, определяемых в различных единицах измерения. Возможно более правильно было бы представить динамику изучаемых показателей в процентах от исходного уровня.



В диссертации не указано, как проводилось измерение перифокального отека, гиперемии, сроков полного очищения раневой поверхности, начала появления грануляций и начала краевой эпителизации при визуальном наблюдении.

Не раскрытым остался вопрос о токсичности, представленного в «Концепции местного лечения острых ран кожи и мягких тканей», иммобилизованного галохромного красителя, противопоказаниях к его применению в клинической практике.

### **Заключение**

Диссертационная работа Григорьяна Арсена Юрьевича на тему «Концепция местного лечения острых ран кожи и мягких тканей с применением многокомпонентных раневых покрытий (экспериментально-клиническое исследование)» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия, выполненная на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной проблемы хирургии – разработка концепции местного лечения острых ран кожи и мягких тканей, путем применения разработанных многокомпонентных лекарственных средств и перевязочного материала с реверсивной цветовой индикацией.

Диссертация соответствует шифру научной специальности 3.1.9. Хирургия, выполнена на высоком методическом уровне и высоко значима для науки и практической медицины.

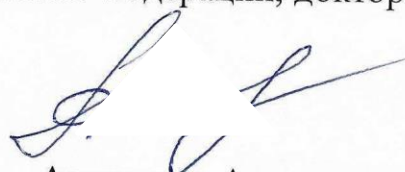
Диссертационная работа Григорьяна Арсена Юрьевича по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности

полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, количеству публикаций соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (Собрание законодательства Российской Федерации, 2013, №40, ст. 5074; 2016 №18, ст. 2629; №32, ст. 5125; 2017, №23, ст. 3347; 2018, №41, ст. 6260; 2021, №13, ст. 2252), в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 11.09.2021 г. №1539, а ее автор, Григорьян Арсен Юрьевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры общей и амбулаторной хирургии  
федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Воронежский  
государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских  
наук, доцент

шифр специальности 3.1.9. Хирургия



Александр Алексеевич Андреев

Адрес: 394036, Воронежская область,

г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Тел.: +79204561231

e-mail: sugery@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук, доцента А.А. Андреева «ЗАВЕРЯЮ»

Начальник УК ФГБОУ ВО ВГМУ

им. Н.Н. Бурденко Минздрава Рос.

5.06.2024



Сергей Иванович Скорынин