



Пути усовершенствования лечения глубоких ожогов

Зиновьев Е.В., Солошенко В.В., Костяков Д.В.

Санкт-Петербург, 2021

Методики восстановления кожного покрова

По происхождению трансплантата:

аутологичные

аллогенные

комбинированные

По виду используемых трансплантатов:

Кожа

Клеточные
культуры

Сложные комплексы
тканей

По принципу осуществления пересадки:

Свободная

Несвободная

Свободная кожная пластика:

Расщепленная кожный трансплантат

Полнослойный кожный трансплантат

Сложный трансплантат с осевым кровоснабжением:

кожно-жировой

кожно-фасциальны

кожно-мышечный

Несвободная кожная пластика:

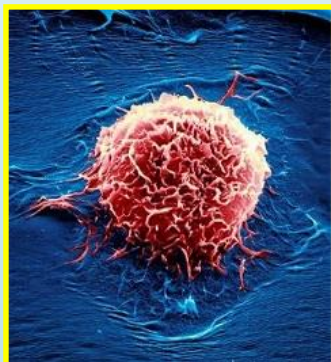
Лоскут на постоянной питающей
ножке

Лоскут на временной питающей
ножке

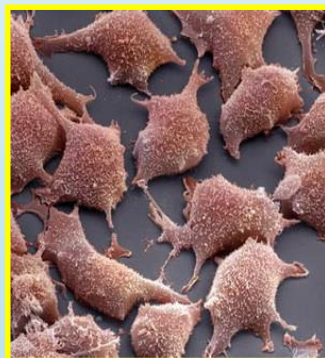


Биотехнологические методы восстановления кожного покрова

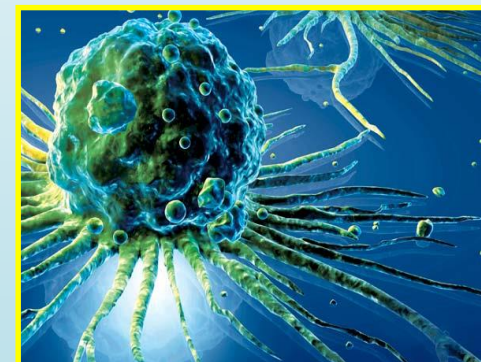
Кератиноциты



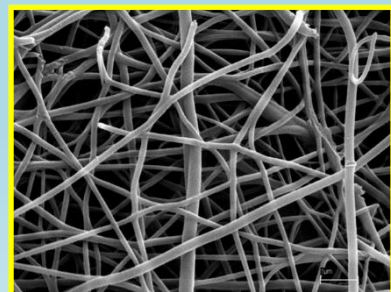
Фибробласты



Стволовые клетки



Гистеобиопластические материалы, скафолды



Дермальные эквиваленты



01.01.2017 – Федеральный закон
«О биомедицинских клеточных продуктах»

Отношения, возникающие в связи с

- разработкой, доклиническими исследованиями, клиническими исследованиями,
- экспертизой, государственной регистрацией,
- производством, контролем качества, реализацией,
- применением, хранением, транспортировкой,
- ввозом в Российскую Федерацию, вывозом из Российской Федерации,
- уничтожением биомедицинских клеточных продуктов, предназначенных для профилактики, диагностики и лечения заболеваний,
- а также регулирует отношения, возникающие в связи с донорством биологического материала в целях производства биомедицинских клеточных продуктов

Биомедицинские клеточные продукты в комбустиологии

Биомедицинский клеточный продукт (БКП) – комплекс, состоящий из клеточной линии(й) и вспомогательных веществ в сочетании с прошедшими государственную регистрацию лекарствами для медицинского применения

Клеточная линия, входящая в состав БКП - стандартизованная популяция клеток одного типа с воспроизводимым клеточным составом, полученная путем изъятия из организма человека биологического материала с последующим культивированием клеток вне организма человека

Основной признак отнесения препарата, содержащего клетки человека к БКП - накопление (культивирование) клеток, входящих в его состав, или их модификация (ч. 1 ст. 4 ФЗ – 180, приготовление клеточных линий)

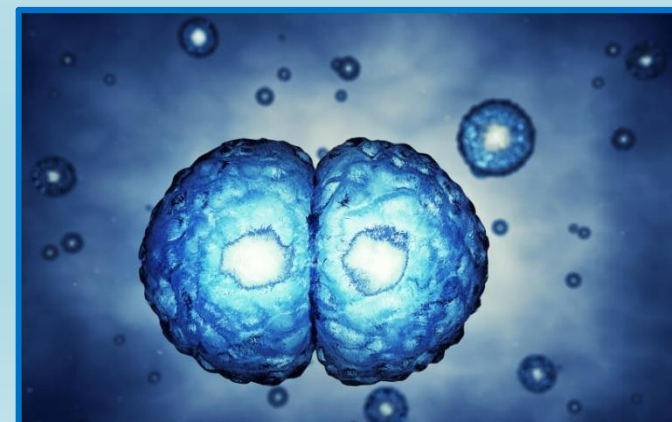
ФЗ - 180 «О биомедицинских клеточных продуктах» не распространяется на :

- донорство органов и тканей человека в целях их трансплантации (пересадки) ;
- донорство крови и ее компонентов ;
- использование половых клеток человека в целях применения вспомогательных репродуктивных технологий ;
- отношения, возникающие при обращении клеток и тканей человека в научных и образовательных целях

Использование эмбрионов и эмбриональных тканей с целью создания БКТ

Статья 3 ФЗ-180. Принципы осуществления деятельности в сфере обращения БКТ

- 1). добровольность и безвозмездность донорства биологического материала;
- 2). соблюдение врачебной тайны и иной охраняемой законом тайны;
- 3). недопустимость купли-продажи биологического материала;
- 4). **недопустимость создания эмбриона человека в целях производства БКТ;**
- 5). **недопустимость использования для разработки, производства и применения БКТ биологического материала, полученного путем прерывания процесса развития эмбриона или плода человека или нарушения такого процесса;**
- 6).



Применение препаратов на основе клеток человека в клинической практике на территории РФ

Росздравнадзор, до 2012 г.

Разрешения на применение новой
медицинской технологии

Лицензии на медицинскую деятельность при
осуществлении высокотехнологичной медицинской
помощи по применению клеточных технологий



Выданные до 2007 г. разрешения и лицензии имели ограниченный срок действия, в период 01.01.2007 - 01.01.2012 гг. разрешения и лицензии выдавались бессрочно

Выдача разрешений и лицензий прекращена в связи с отсутствием в ФЗ «Об основах здоровья граждан в Российской Федерации» понятия «новая медицинская технология» (Письмо Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.03.12 № 12-1/10/2-2744)

По состоянию на 01.01.12 в «Перечне медицинских технологий, разрешенных к применению в медицинской практике», содержались сведения, как минимум, о **16** действующих бессрочно разрешениях на способ получения, культивирования, хранения, транспортировку или применение клеточных препаратов, которые в соответствии с ФЗ-180 отнесены к БКП

По состоянию на 23.11.18 отсутствуют разъяснения Министерства здравоохранения по механизму применения клеточных технологий, имеющих действующие бессрочно разрешения и лицензии на их использование, которые с 01.01.17 должны регулироваться ФЗ-180 и нормативно-правовыми актами (НПА), обеспечивающими его действие



Применение препаратов на основе клеток человека в клинической практике на территории РФ

Действующие разрешения на применение

дендритно-клеточные вакцины

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, ФС № 2010/390

Вакциноterapia дендритными клетками:
кожная меланома, саркома мягких тканей,
рак кишечника, рак почки

Технология применяется более 15 лет,
с 2010 г. проведено более **1580**-и лечебных
циклов для **203**-х больных

аутологичные и аллогенные фибробласты

ОАО Институт Стволовых Клеток Человека

SPRS-терапия для
коррекции возрастных и
структурных изменений
кожи пациента, ФС №
2009/398

SPRG-терапия для
устранения дефектов
десны
ФС № 2010/419 (ФГУ
ЦНИИС и ЧЛХ)

Технология разрабатывалась в течение
12 лет с проведением ДКИ, КИ и
постмаркетинговых исследований

ММСК жировой ткани, костного мозга

кардиомиобласты

Медицинский радиологический НЦ им. А.Ф.
Цыба - (г. Обнинск)

К 2012 г. были проведены трансплантации
МСК или КМ более чем **200** больным с
различными заболеваниями

ЗАО «Реметэкс»
2006-2009 гг. сообщения о
разработке, ДКИ и КИ клеточных
препаратов для восполнения
костных дефектов верхней и
нижней челюсти, регенерации
хрящевой ткани, для локального
формирования рыхлой
волокнистой соединительной
ткани

клеточный
материал из
плаценты и
пуповины человека

Банки стволовых
клеток

Клиники и медицинские центры Москвы, занимающиеся лечением стволовыми клетками

Институт биологической медицины (ИБМЭД)

индекс 123557, Москва, Б.Тишинский переулок д.38.

Тел/факс: 799-90-03

<http://www.ibmed.ru/>

Институт трансплантологии и искусственных органов

Москва, ул. Щукинская д, 1

Тел: Директор: (095) 196-1803, Зам директора: 947-4601, Главный врач:190-5494, Регистратура:190-2971

ФГУ Российский Кардиологический Научно-Производственный Комплекс Росздрава (РКНПК МЗ РФ)

Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

тел.: 140-93-36, 414-62-14, 414-65-52, 149-17-08, факс: 415 29 62, 414-66-99

<http://www.cardioweb.ru/>

Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН

г. Москва, ГСП-7, ул. Академика Опарина, д.4, НЦ АГиП РАМН

тел.:(095) 438-26-01, тел./факс:(095) 438-54-55

<http://www.pregnancy.ru/>

Онкологический центр им. Н.Н. Блохина

Москва, м. Каширская, Каширское шоссе, 24, Онкологический центр.

Справочная (495) 324 24 24, 324 19 19

<http://www.ronc.ru/>

«Нейровита» — Клиника Российского Онкологического Научного Центра им.Н.Н. Блохина РАМН (РОНЦ РАМН)

Москва, Каширское шоссе 23 стр. А.

тел. (095) 324-9339, 324-9389; факс 324-9350

<http://www.neurovita.ru/>

Группа клиник 'Пирамида'

Москва, Кузнецкий мост, 17

495 — 234-57-20

<http://www.beauty-plaza.ru/>

Институт Стволовых Клеток Человека

г.Москва, Олимпийский проспект, д. 18/1, офис 3057.

телефон: +7 (495) 931-9820

<http://www.hsci.ru/>

Клиника пластической хирургии «Корчак»

г. Москва, улица Чаплыгина, дом 15

+7 (495) 625-62-92

<http://www.korchak.ru/>



Государственная регистрация БКП осуществляется по результатам:

- 1) биомедицинской экспертизы БКП, включающей:
 - а) экспертизу качества БКП, в том числе экспертизу состава образцов и методов его контроля;
 - б) экспертизу эффективности БКП;
 - в) экспертизу отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения БКП;
- 2) этической экспертизы возможности проведения клинического исследования БКП;
- 3) клинических исследований БКП



Производство, реализация, применение, хранение, транспортировка, ввоз и вывоз в/из РФ, уничтожение БКП – только при условии регистрации!



Документы для государственной регистрации БКП

Организация, обладающая правами на результаты доклинических исследований, клинических исследований и (или) на технологию производства БКП или уполномоченное ею лицо (заявитель):

- 1) заявление о государственной регистрации;
- 2) спецификация;
- 3) проект нормативной документации;
- 4) проекты первичной и вторичной упаковки;
- 5) отчет о проведенном доклиническом исследовании;
- 6) проект протокола клинического исследования;
- 7) проект регламента производства;
- 8) лицензия на осуществление деятельности по производству продукта;
- 9) информационный листок пациента;
- 10) информация о страховых выплатах пациентам, привлеченным к проведению клинического исследования ;
- 11) отчет о результатах многоцентровых клинических исследований ;
- 12) проект инструкции по применению, содержащей сведения (наименование, его тип, качественные и количественные характеристики клеточной линии (клеточных линий), наименования и количество вспомогательных веществ, лекарственных препаратов, медицинских изделий, входящих в состав, показания, противопоказания, режим и способ применения, условия и срок хранения, транспортировки);
- 14) реквизиты документов, подтверждающих уплату государственной пошлины;

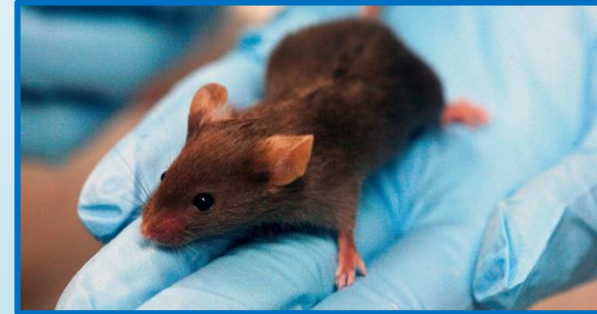
Производство БКТ - лицензируемый вид деятельности



Доклинические исследования БКП

Правила надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами (ч.2. Правила проведения доклинических исследований БМКП)

**ПРИКАЗ
от 8 августа 2018 года
N 512н**



Руководство по доклиническим исследованиям ЛС



ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»

Консультирование с экспертным учреждением в соответствии со ст. 11 ФЗ "О биомедицинских клеточных продуктах"

**Проект
приказа
Минздрава РФ
(в разработке)**



Спецификация готового БМКП



Составляется разработчиком или производителем на каждый разработанный биомедицинский клеточный продукт, прошедший ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Приказ Министерства здравоохранения РФ
от 19 января 2017 г. N 14н

"Об утверждении формы спецификации на биомедицинский клеточный продукт"



- наименование
- назначение
- тип
- показания к применению
- способ и кратность применения
- биологические характеристики
- вид донорства
- сведения о производителе

- качественный и количественный состав
- стерильность
- наличие инфекционных агентов
- содержание эндотоксинов

- сведения о доклинических исследованиях

- срок годности
- требования к упаковке
- условия транспортирования и хранения
- особые указания и меры предосторожности

Разрешение на проведение клинического исследования БКП (ч.1 ст.17 ФЗ-180, Приказ МЗ РФ от 22.09.17 г. N 669н "Об утверждении Правил надлежащей клинической практики БКП»

Заявитель

заключение комиссии экспертов экспертно го учреждения о подтверждении качества БКП и возможности проведения его клинического исследования; заключение совета по этике о возможности проведения клинического исследования БКП;

- ЗАЯВЛЕНИЕ** о выдаче разрешения на проведение КИ БКП;
- БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** (сводное изложение результатов ДКИ и КИ БКП);
- СВЕДЕНИЯ ОБ ОПЫТЕ** работы исследователей;
- КОПИЮ ДОГОВОРА** обязательного страхования жизни, здоровья пациента, участвующего в КИ БКП;
- СВЕДЕНИЯ О МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ**, в которых предполагается проведение КИ БКП;
- СВЕДЕНИЯ О ПРЕДПОЛАГАЕМЫХ СРОКАХ** проведения КИ БКП;
- РЕКВИЗИТЫ ДОКУМЕНТА** об уплате госпошлины за выдачу разрешения на проведение КИ БКП



Министерство здравоохранения



Экспертиза качества БКП



**Срок действия РУ
– 5 лет**

Приказ МЗ РФ № 30н от 31.01.17

«Об утверждении правил проведения биомедицинской экспертизы БКП и форм заключений комиссии экспертов экспертного учреждения»

Для БКП со сроком хранения/применения менее 15 суток (п.4 ст.15 ФЗ 180)

Приказ МЗ РФ № 195н от 28.04.17

**«Об утверждении порядка проведения экспертизы качества БКП в месте производства БКП с использованием оборудования производителя»
(на 23.11.18 не вступил в силу)**

При **ПРОВЕДЕНИИ** государственной регистрации БКП

При **ПОДТВЕРЖДЕНИИ** государственной регистрации БКП, в случае внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный БКП, в отношении:

1. Некоторых сведений, указанных в инструкции по применению БКП, касающиеся пп. "е" - "п" п. 13 ч. 2 ст. 9 ФЗ;
2. места производства БКП;
3. показателей качества и (или) методов контроля качества БКП, содержащихся в нормативной документации на БКП;
4. срока годности БКП



Экспертиза эффективности и экспертиза польза-риск (ч.2 ст.18 ФЗ-180, пр. МЗ № 32н от 31.01.2017)

1. **ЗАЯВЛЕНИЕ** о возобновлении государственной регистрации БКП;
2. **ПРОЕКТЫ МАКЕТОВ** первичной упаковки и вторичной упаковки БКП, при необходимости доработанные по результатам проведенного клинического исследования БКП;
3. **ОТЧЕТ О ПРОВЕДЕННОМ КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ** БКП;
4. **ПРОЕКТ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ** БКП, при необходимости доработанный по результатам проведенного клинического исследования БКП

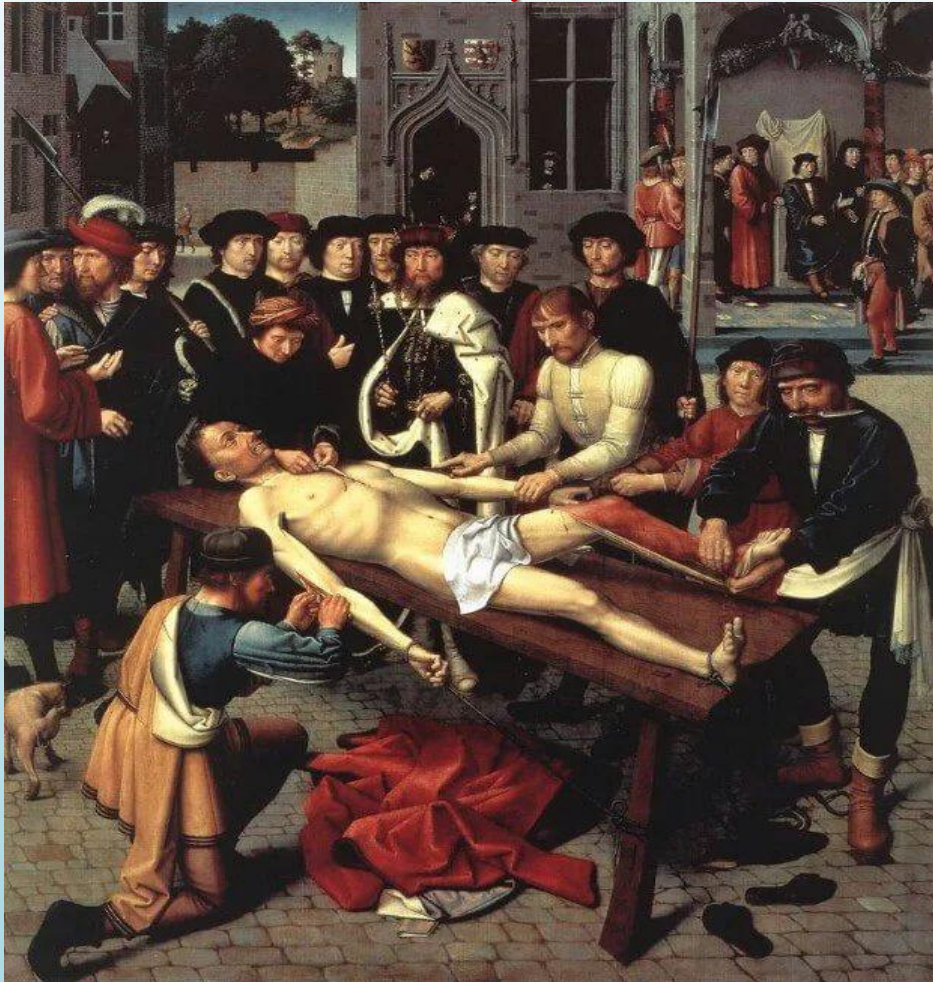
Государственный реестр лекарственных препаратов, биомедицинских клеточных продуктов

Ведется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти

Содержит перечень БКП, прошедших государственную регистрацию, и следующую информацию:

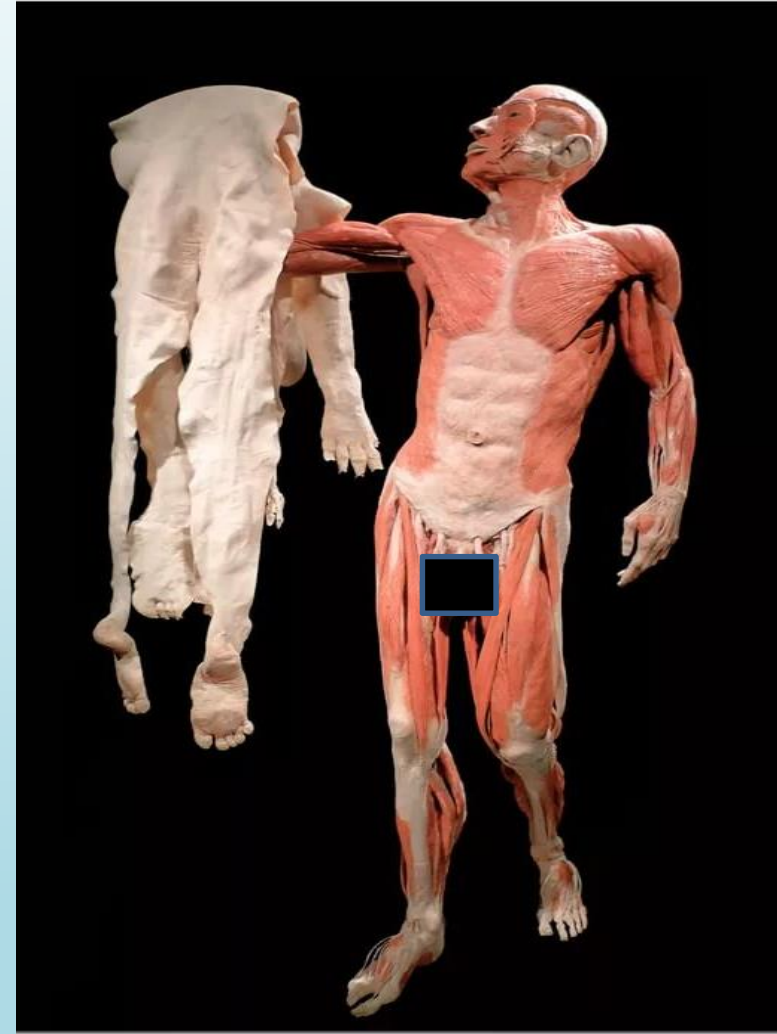
- 1) наименование;
- 2) тип (аутологичный, аллогенный, комбинированный);
- 3) наименование владельца регистрационного удостоверения;
- 4) наименование и адрес производителя;
- 5) кодовое обозначение клеточной линии (клеточных линий), входящей в состав;
- 6) наименования лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций, входящих в состав;
- 7) наименования медицинских изделий, входящих в состав;
- 8) срок годности;
- 9) условия хранения;
- 10) показания и противопоказания к применению;
- 11) побочные действия;
- 12) дата государственной регистрации и его регистрационный номер; дата замены регистрационного удостоверения, дата подтверждения государственной регистрации, дата отмены государственной регистрации

Аллогенная кожа - золотой стандарт временного заместителя кожи *



Г. Давид. Снятие кожи с продажного судьи, 1498

Муниципальная художественная галерея, Брюгге



Г. Фон Хагенс. Возьми мою кожу. 2016

Выставочный зал телецентра, Александерплац, Берлин

* - Hansbrough J.F. Current status of skin replacements for coverage extensive burn wounds // J. Trauma. 30:S155, 1990

Перечень объектов трансплантации

ФЗ РФ № 4180-1 от 22.12.1992 г. «О трансплантации органов и (или) тканей человека»

Статья 2. Перечень органов и (или) тканей человека - объектов трансплантации.

Объектами трансплантации могут быть сердце, легкое, почка, печень, костный мозг и другие органы и (или) ткани, перечень которых определяется федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке и реализации государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения, совместно с Российской академией наук.

Приложение к приказу МЗ РФ и РАН от 04.06.2015 г. № 306н/З

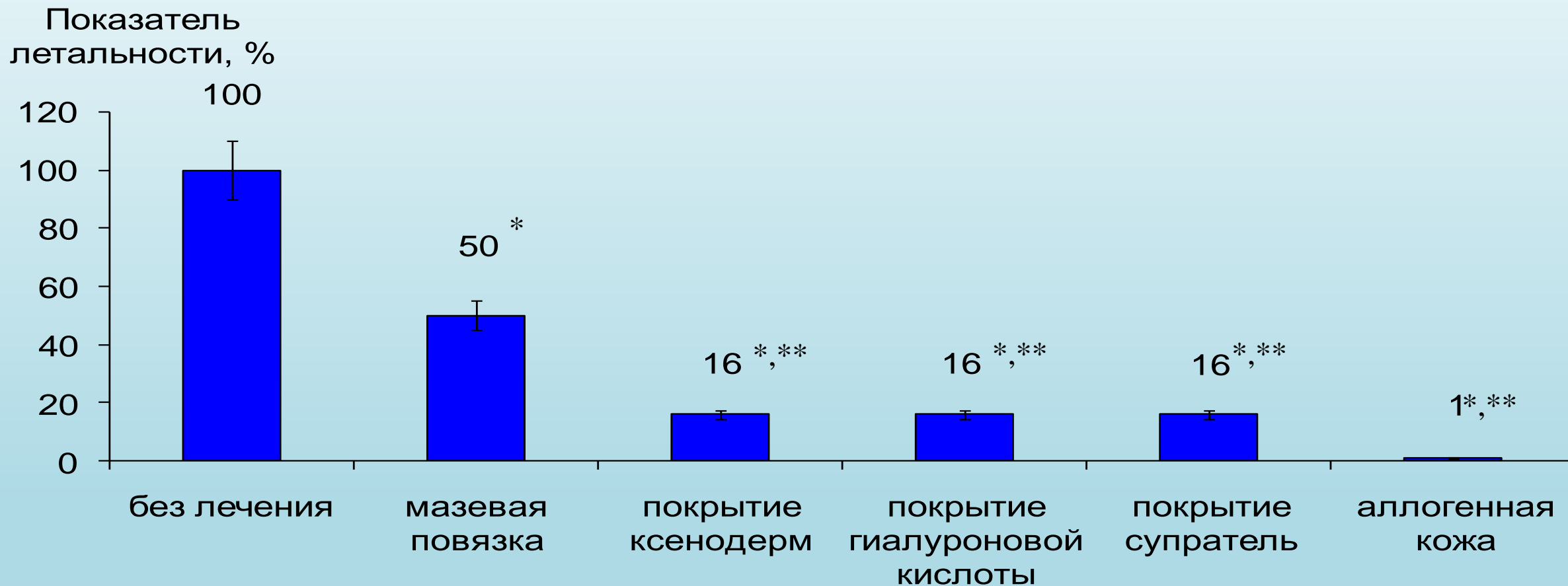
Перечень объектов трансплантации

3. Васкуляризированный комплекс мягких тканей, включающий дермальный слой кожи, подкожную жировую клетчатку и мышцы
4. Верхняя конечность и ее фрагменты
12. Нижняя конечность и ее фрагменты



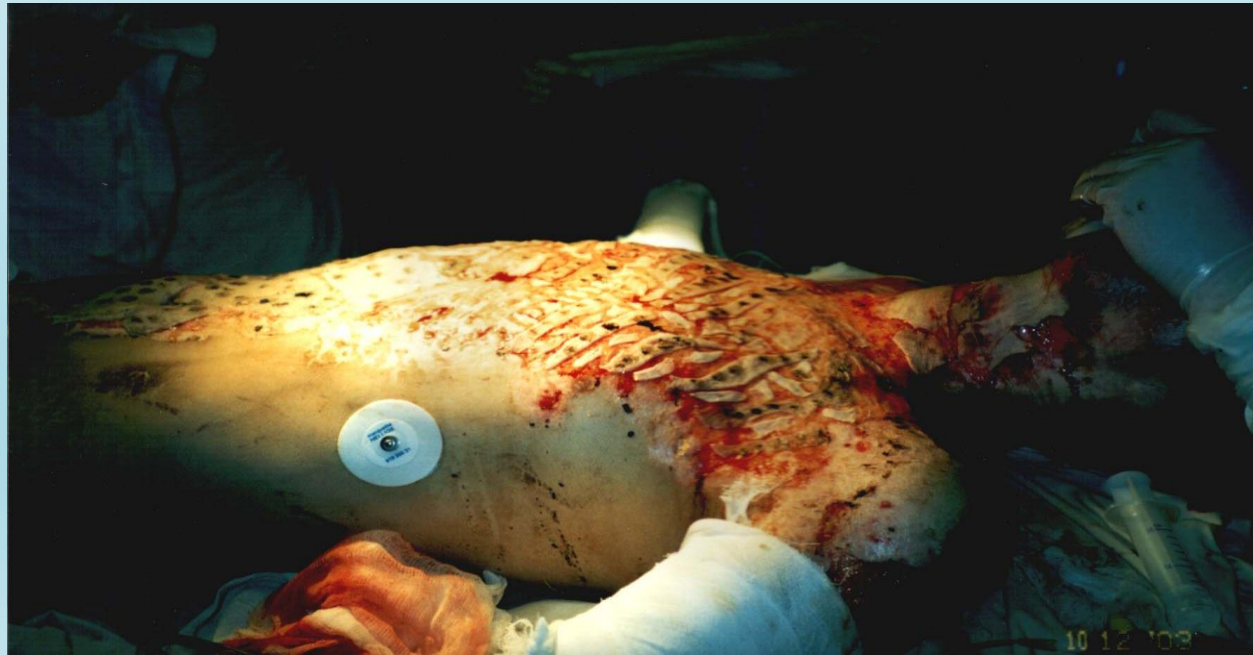


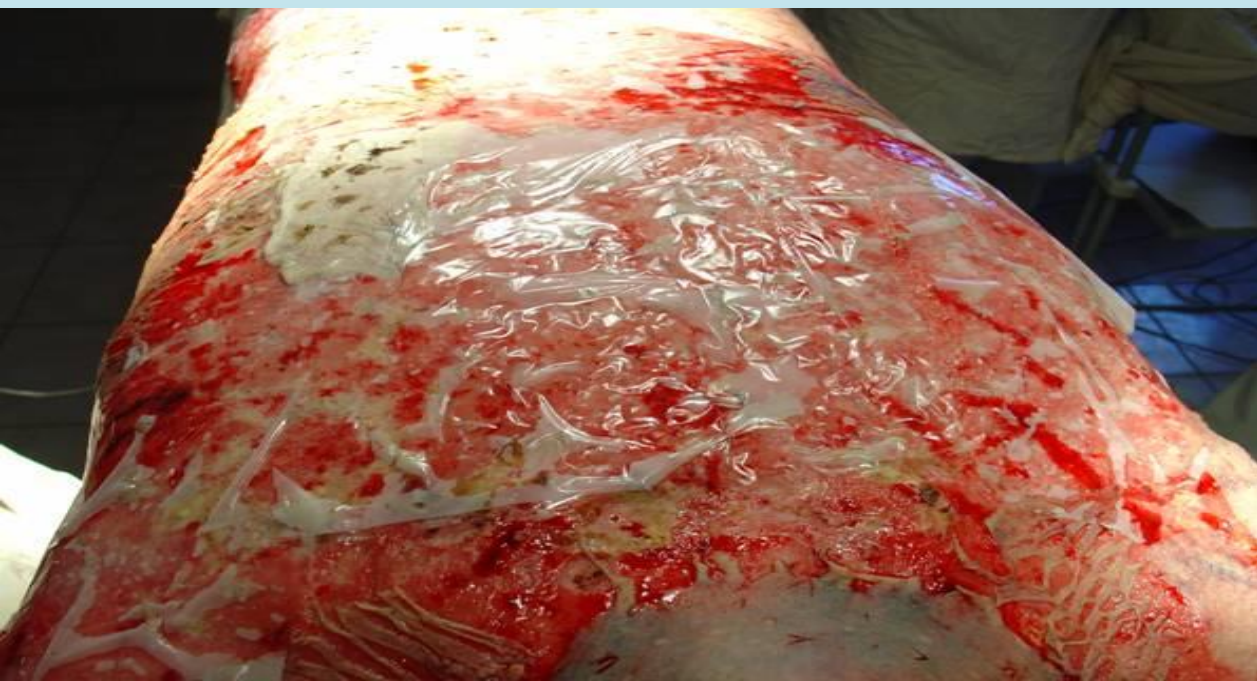
Показатель летальности животных, перенесших микроавтодермопластику



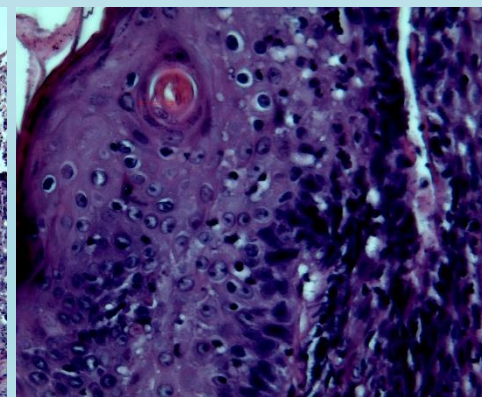
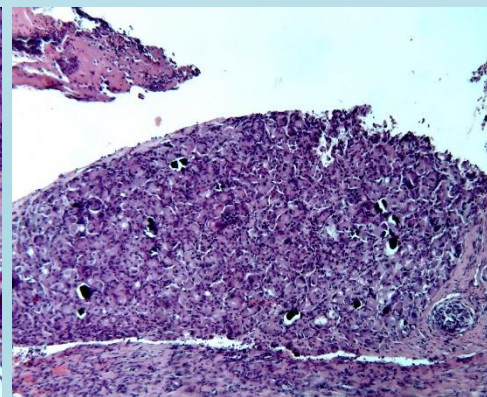
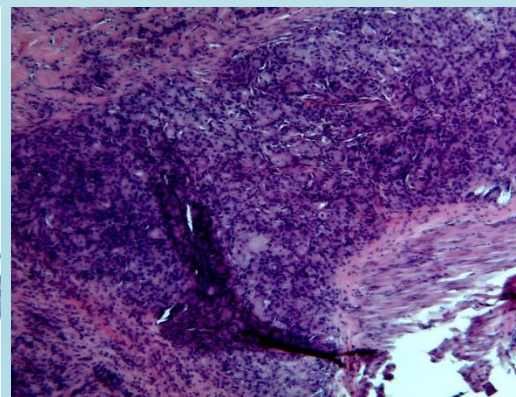
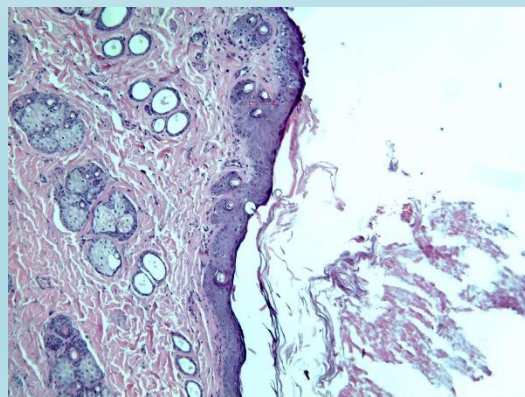
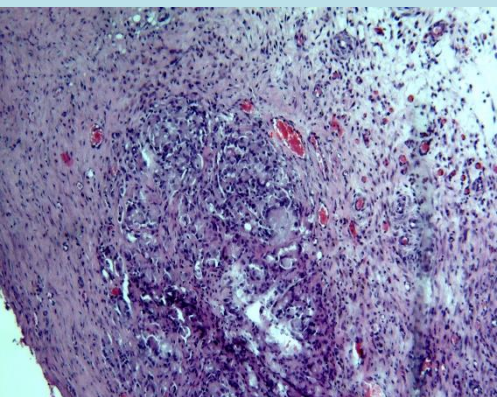
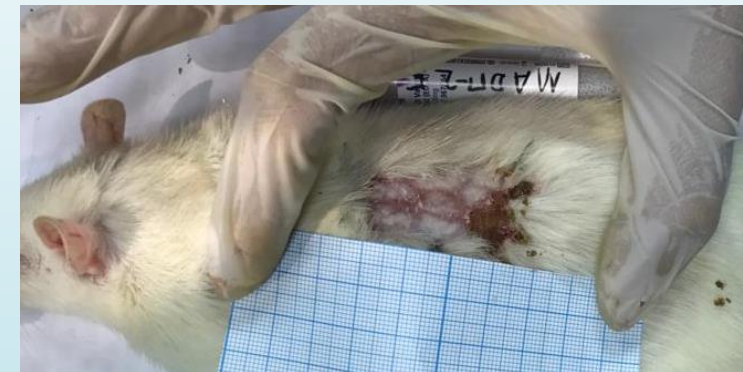
* – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (без лечения);

** – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с группой, где использовали мазевую повязку

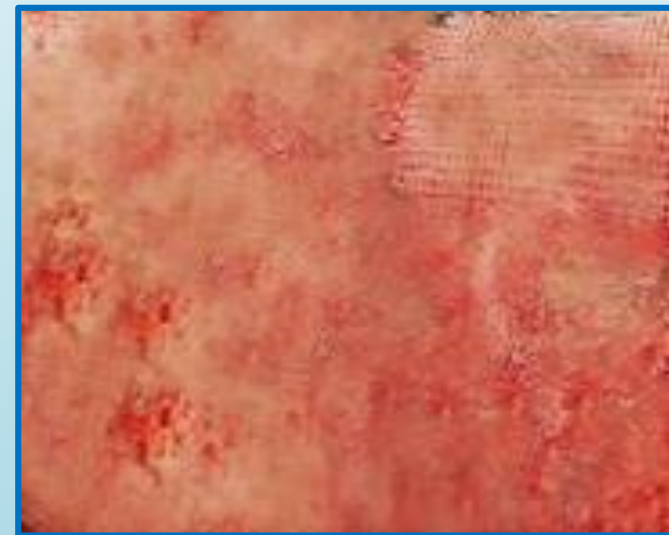
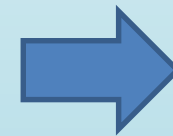
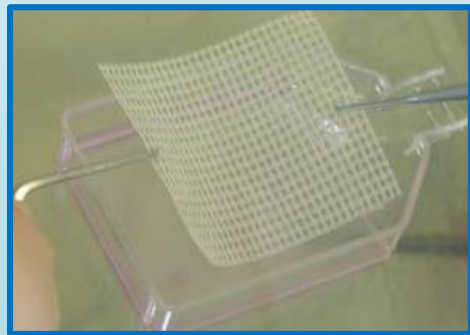
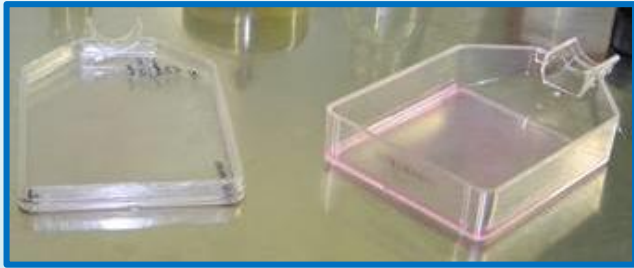




МАДП с биологическим покрытием и суспензией стволовых клеток



¹ Аутологичные или ² аллогенные кератиноциты



¹ - Rheinwald J.G., Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells // Cell. - 1975. - Vol. 6, №3. - pp. 331-343

² - De Luca M., Albanese E., Bondanza S. et al. Multicentre experience in the treatment of burns with autologous and allogenic cultured epithelium, fresh or preserved in a frozen state // Burns. - 1989. - Vol. 15, № 5. - pp. 303-309

Технология клеточного спрея ReCell®

Прибор для сбора и процессинга аутологичных клеток



- Набор для приготовления спрея из росткового слоя кожи, содержащий аутологичные кератиноциты, меланоциты, фибробласты и клетки Лангерганса;
- Приготовление клеточной суспензии - 30-40 минут;
- Для обработки повреждений кожи площадью до 320 кв. см. из донорской ткани (2 x 2 см).

Показания к применению в комбустиологии

Только ReCell®:

- поверхностные ожоги
- ожоги IIa степени (небольшие участки поражения)
- обработка донорского участка

ReCell® в сочетании с трансплантацией кожи: ожоги IIb и III степени



Применение ауто- и аллофибробластов для лечения ожогов

Этапы выделения и культивирования фибробластов в лаборатории



Получение биоматериала
из операционной

Образец кожи площадью 10 см² в
транспортном растворе



Выделение фибробластов из кожи

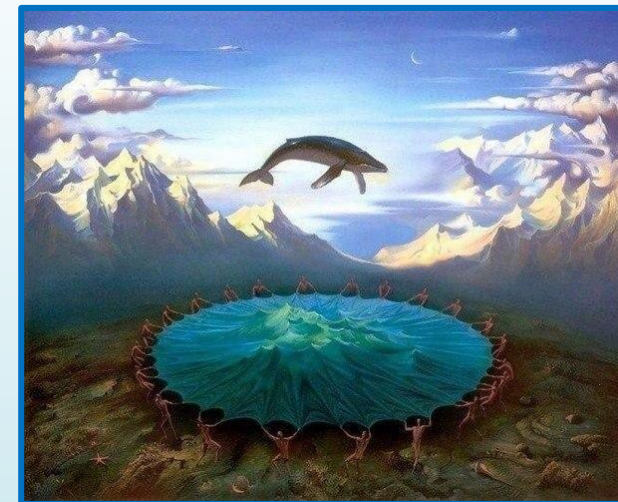
Измельчение кожи



Культивирование фибробластов

Работа с культурой клеток

Применение дермального эквивалента у пострадавших с обширными ожогами кожи



- Обширные пограничные ожоги IIIA степени
- Обширные глубокие ожоги IIIB-IV степени
- Донорские раны при хирургическом лечении обширных глубоких ожогов
- Длительно-незаживающие раны

Применение дермального эквивалента у пострадавших с обширными ожогами кожи

Группа	Показания для пересадки дермального эквивалента	Число трансплантаций	Возраст, лет	Общая площадь ожога, % п.т.	в т.ч. глубокого, % п.т.
I	Пограничные ожоги	10	47,2±9,6	42,5±16,9	16,3±11,6
II	Перфорированные трансплантаты	14	42,0 ±11,9	39,2±15,3	21,1±9,0
III	Донорские раны	6	39,8±12,0	38,5±11,5	24,0±2,0
IV	Формирование грануляций	4	51,3±6,9	48,3±20,3	31,5±17,9

Наблюдение 1



Зиновьев Е.В., Вагнер Д.О., Крылов К.М., Блинова И.И. Опыт клинического применения аллогенных фибробластов у пострадавших с обширными ожогами кожи // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2018. - Т.10. - №3. - С.65-72

Наблюдение 2



а



б



г



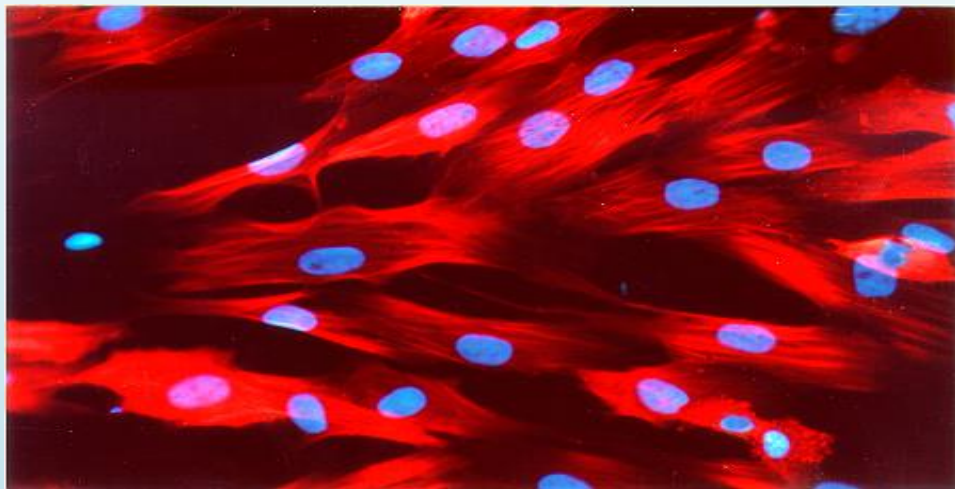
д



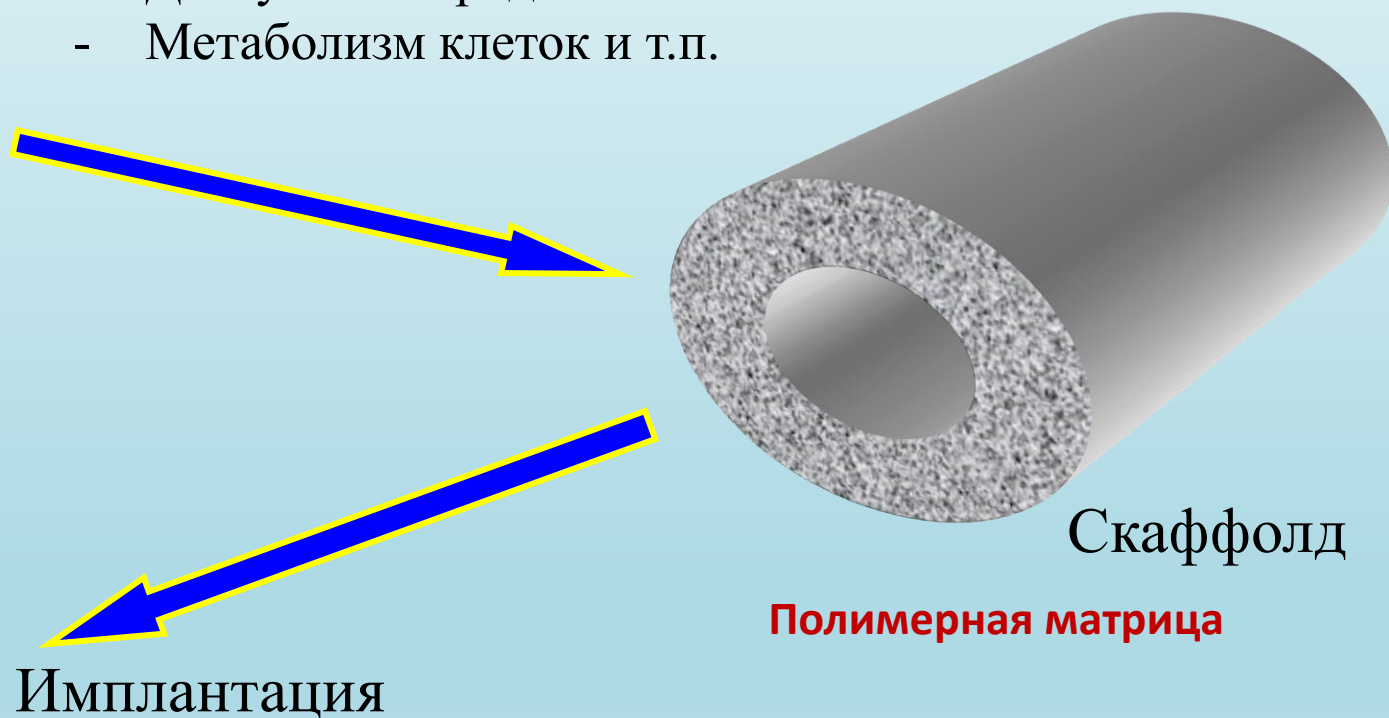
Зиновьев Е.В., Вагнер Д.О., Крылов К.М., Блинова И.И. Опыт клинического применения аллогенных фибробластов у пострадавших с обширными ожогами кожи // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2018. - Т.10. - №3. - С.65-72

Тканевая инженерия

Культивируемые клетки кожи – кератиноциты, фибробласты, стволовые клетки



- + Стимулирующие факторы
- Клеточное деление
- Взаимодействие клеток
- Доступ кислорода
- Метаболизм клеток и т.п.



Хенч Л., Джонс Д. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей.
Москва: Техносфера, 2007

«Полимерные материалы для тканевой инженерии и трансплантологии», проект РНФ № 14-33-00003

Институт высокомолекулярных соединений РАН

Получение полимерных матриц



Исследование свойств полимеров



Доклинические исследования

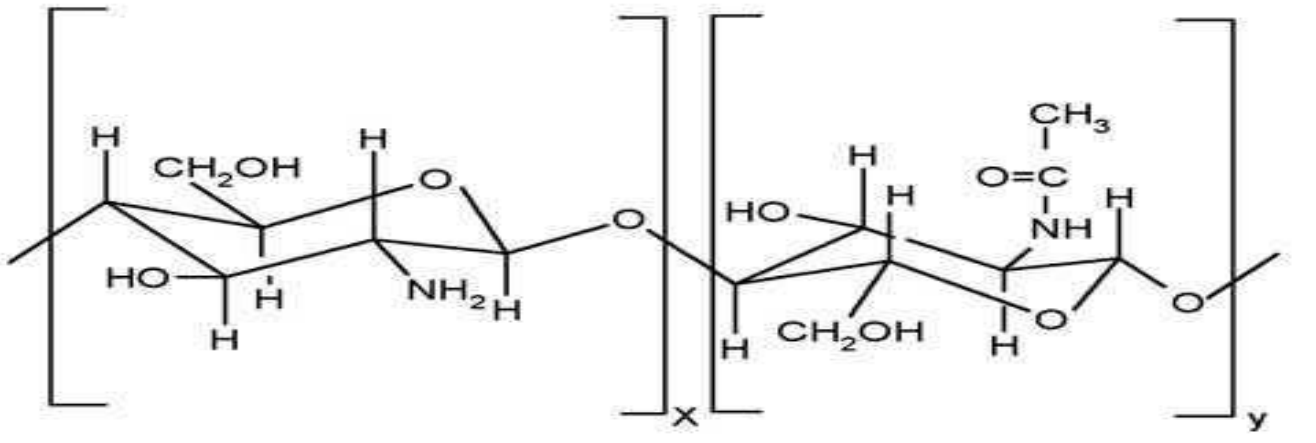
- Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
 - СПб Педиатрический Университет
- Клинические исследования
- СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

Кластер для культивирования клеток



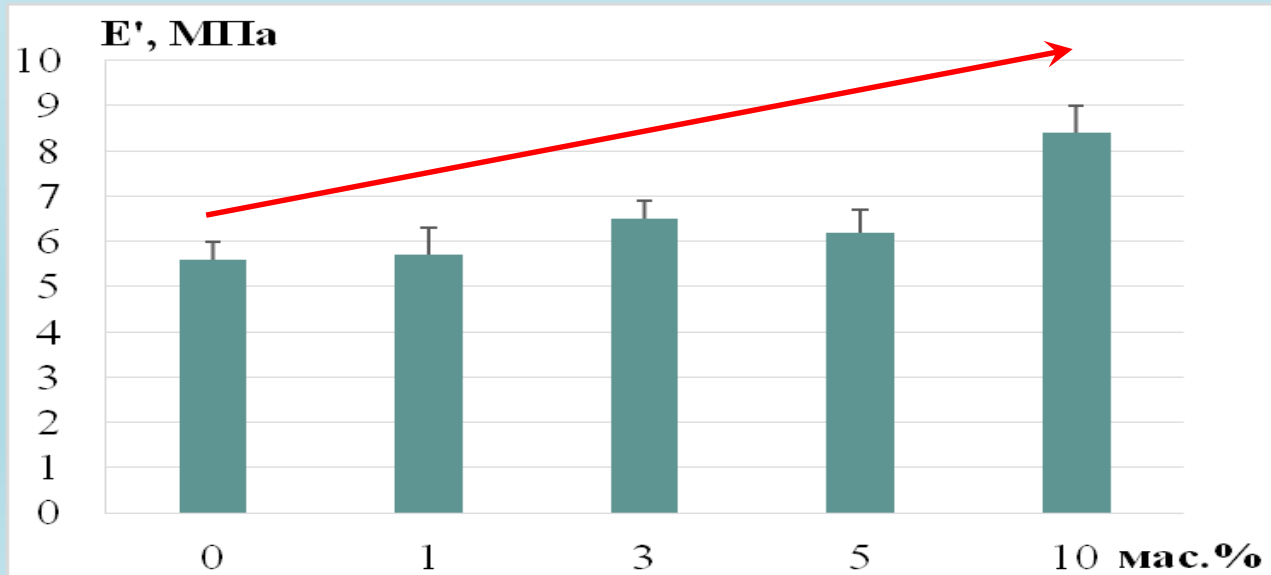
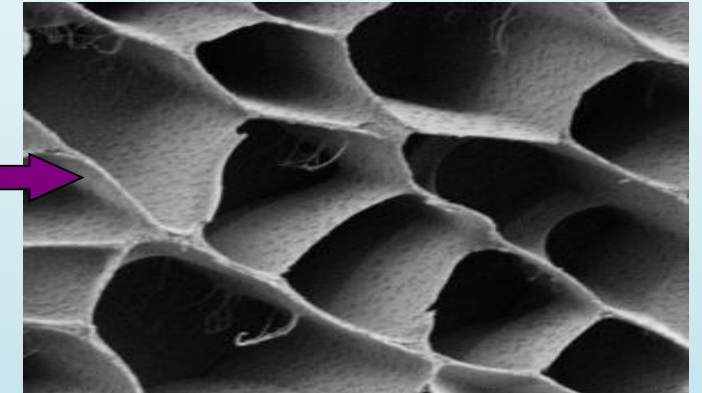
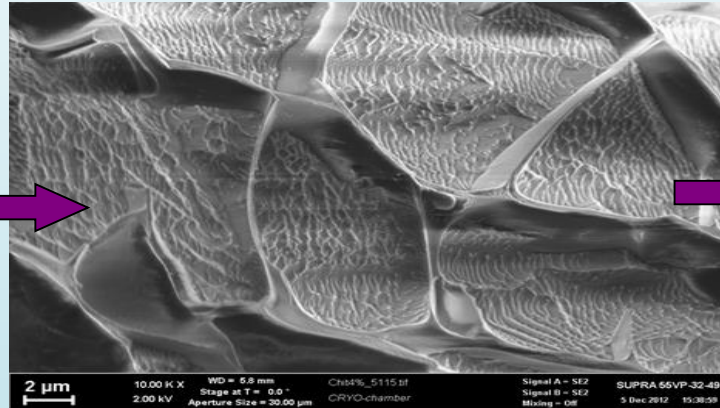
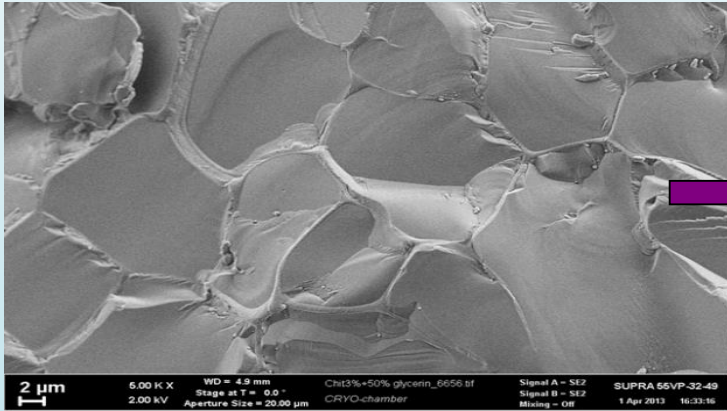
ХИТОЗАН – биологические характеристики:

1. Биосовместимость
2. Биорезорбируемость
3. Нетоксичность
4. Экологичность растворителя (р-р уксусной кислоты)
5. Продукт резорбции **Глюкозамин** (Компонент хрящевой ткани и суставной жидкости)



Пористые материалы на основе хитозана

Процесс порообразования в поле микроскопа

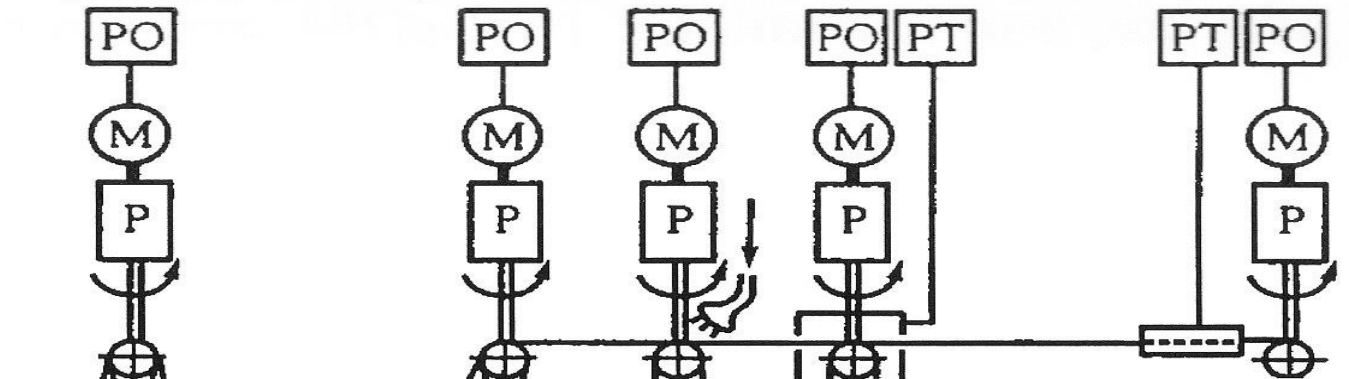


Получение хитозановых волокон методом коагуляции

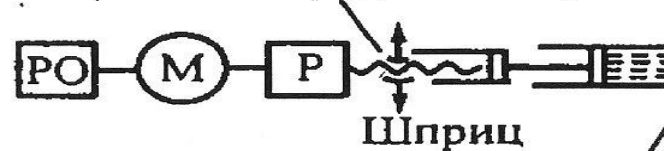


Вытяжной ролик

Прием волокна



Шприцевой прядильный узел



Шприц

Фильера

Осадительная ванна

Пластификационная ванна

Сушка
 $T=50\text{ }^{\circ}\text{C}$

D фильеры = 0,6 mm
 $V = 0,1\text{ mL/min}$

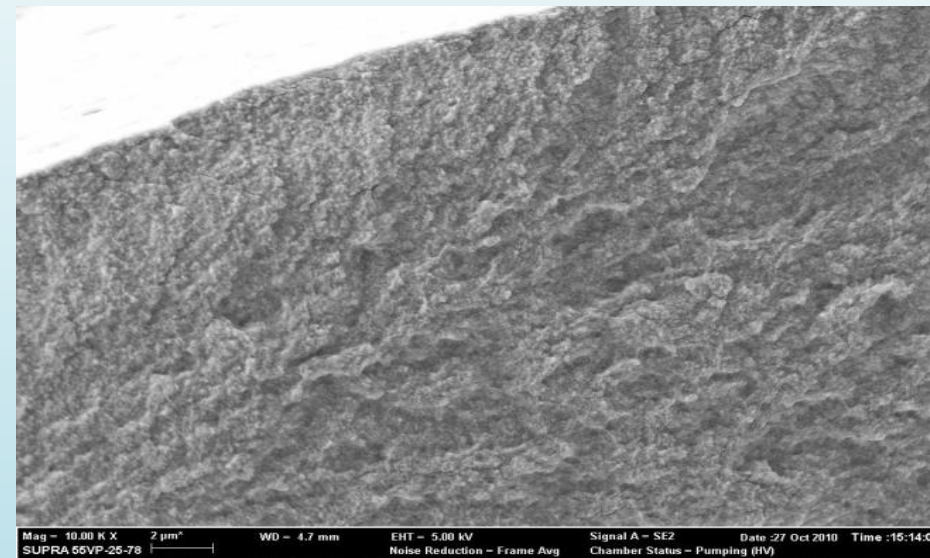
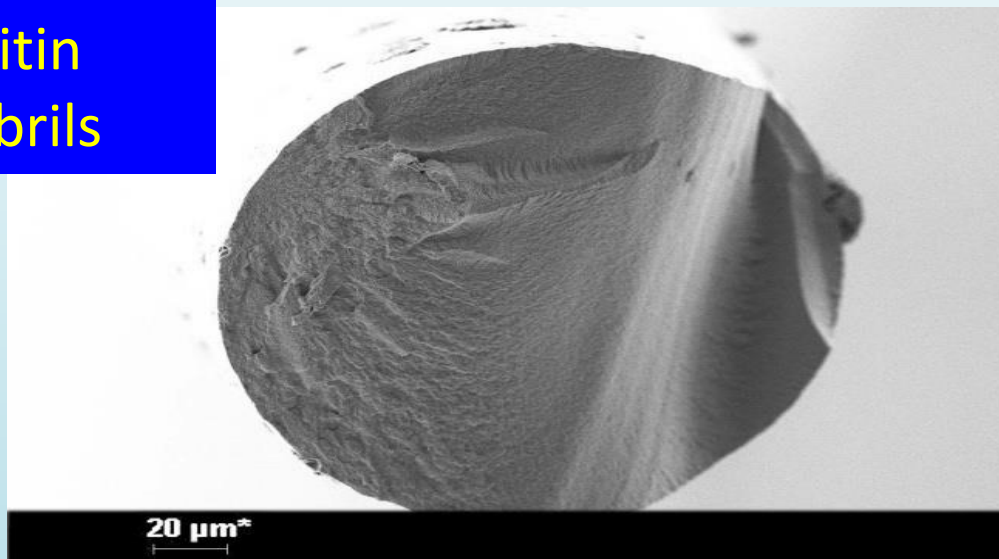
10% водный раствор NaOH
и $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (1:1)

Вытяжка
 $\lambda = 100\%$

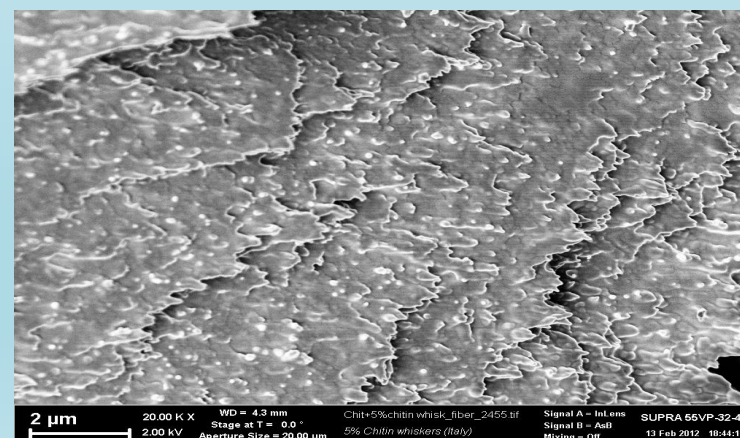
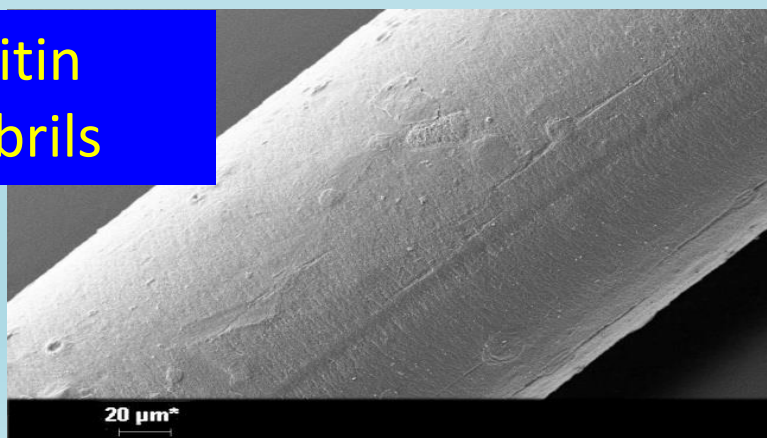
ХИТОЗАНОВЫЕ ВОЛОКНА С НАНОФИБРИЛЛАМИ ХИТИНА

Поперечное сечение волокна

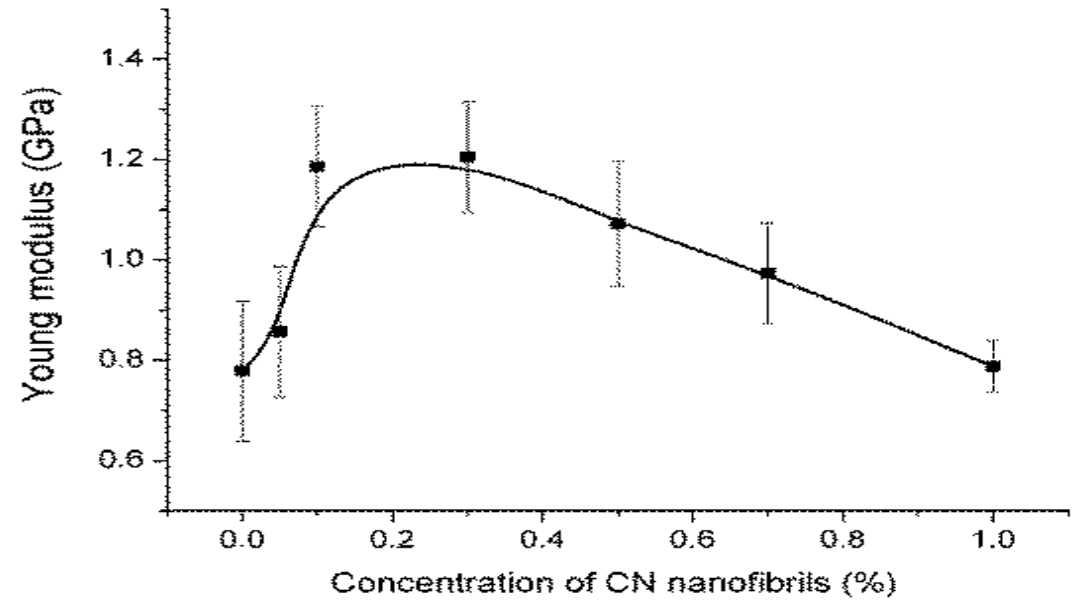
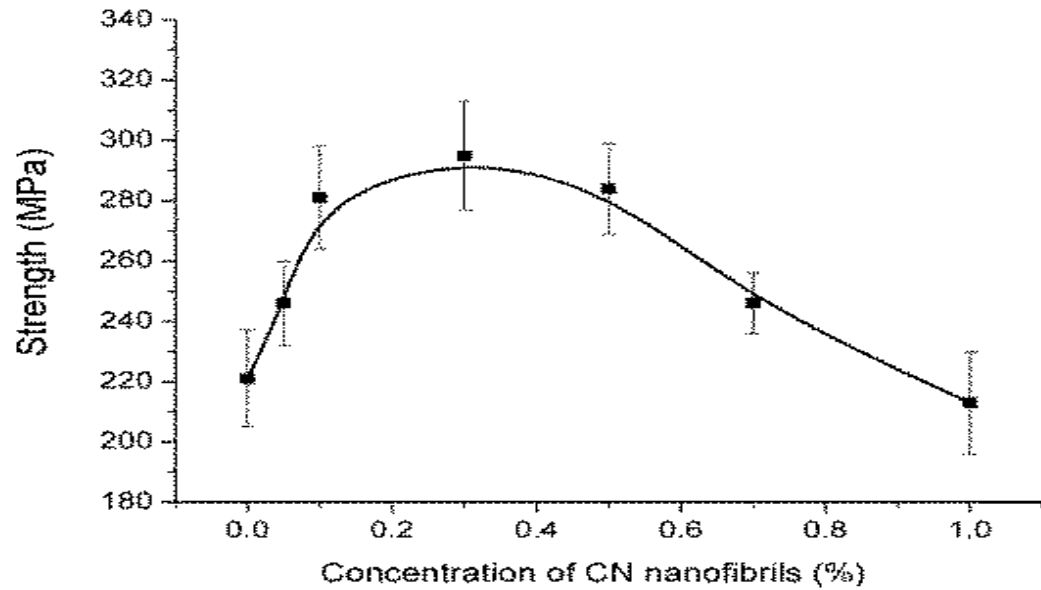
0% Chitin
Nanofibrils



5% Chitin
Nanofibrils

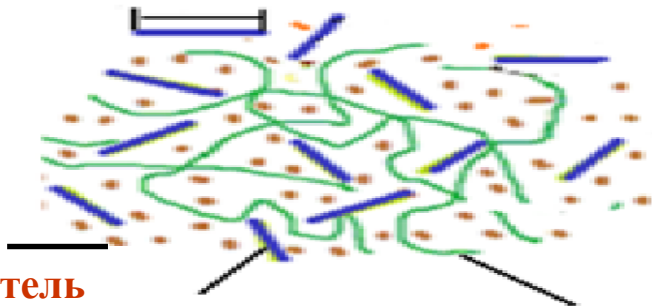


Механические свойства хитозановых волокон с наночастицами хитина

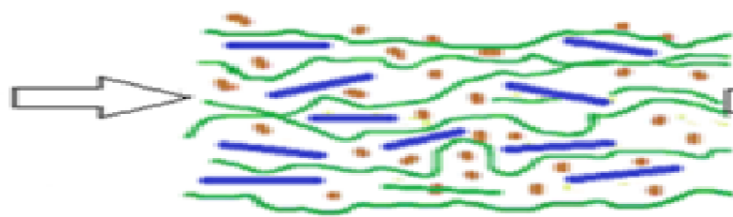


Процесс формирования структуры композитных волокон

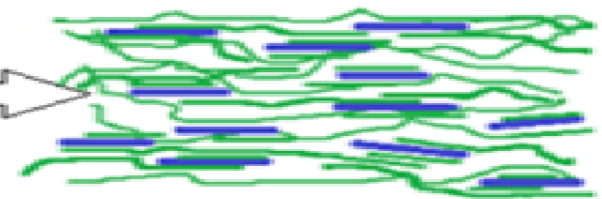
Раствор хитозан/хитин



После обработки



Композитное волокно

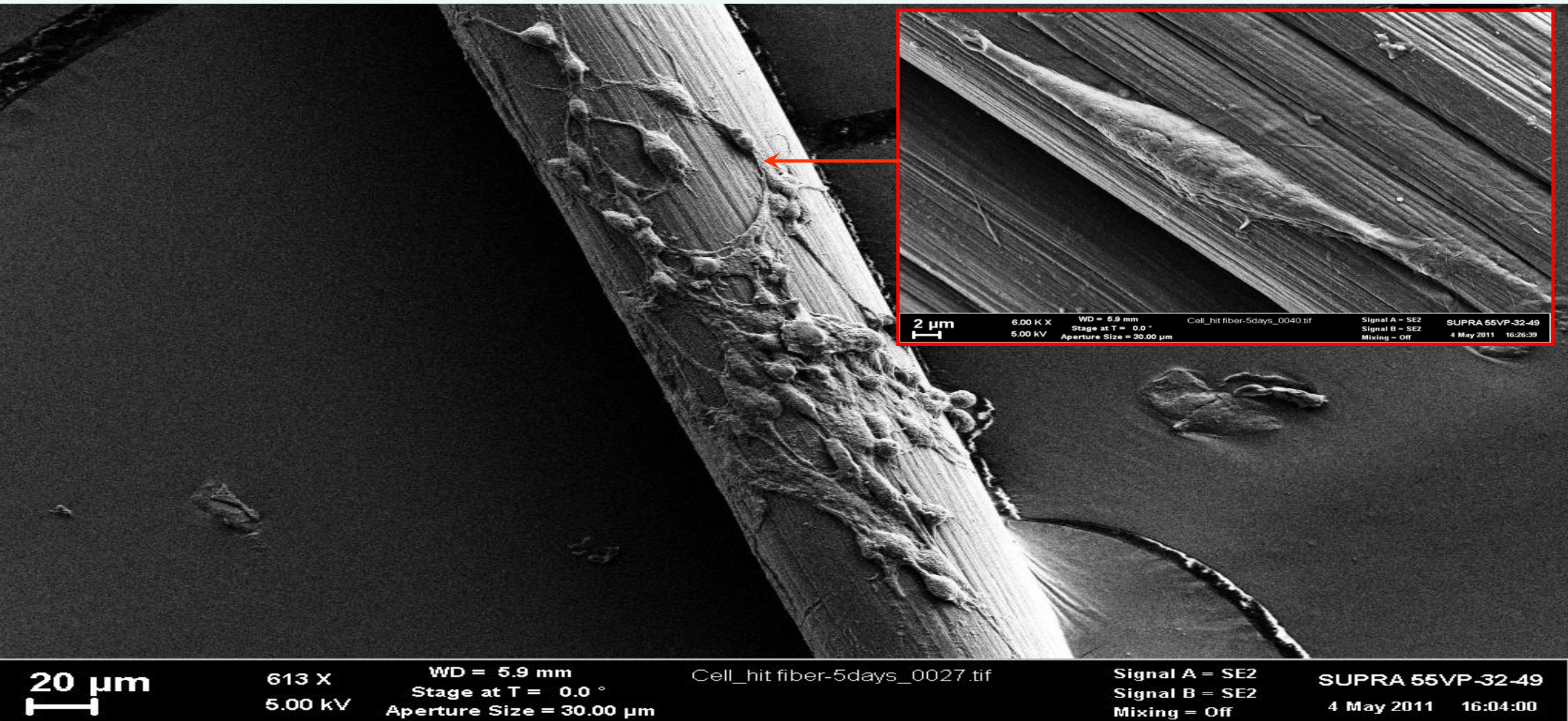


растворитель

Наночастицы хитина

молекулы хитозана

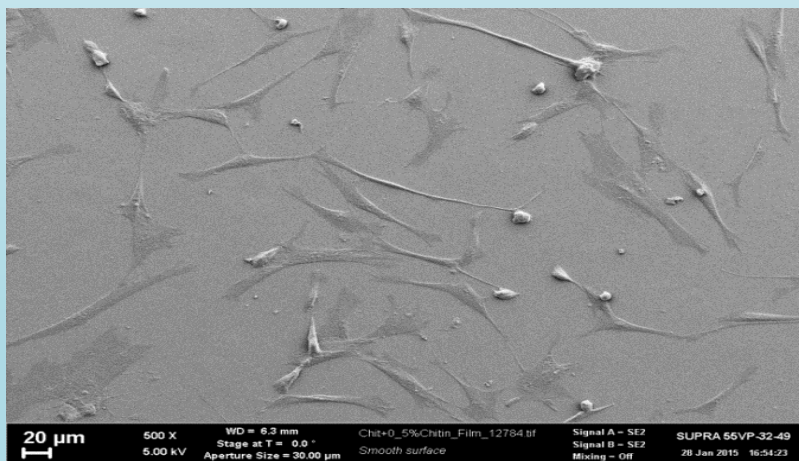
Волокно со ствольными клетками



Пленочные материалы на основе хитозана и наночитина



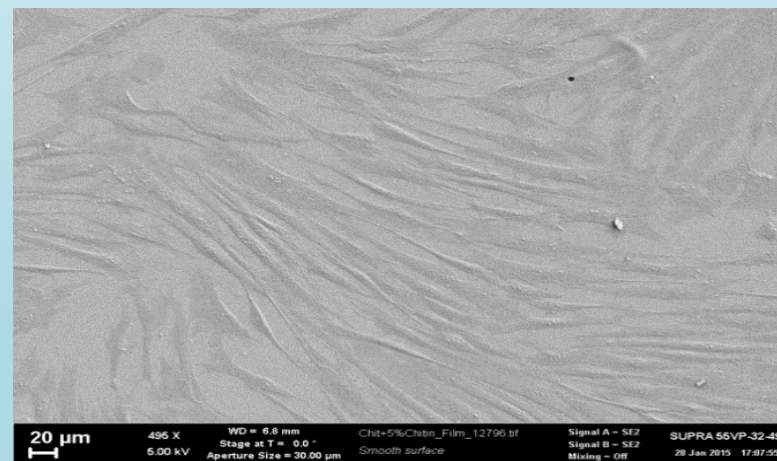
0.5% наночитина



Применение:

- перевязочные материалы
- раневые покрытия
- дермальные эквиваленты

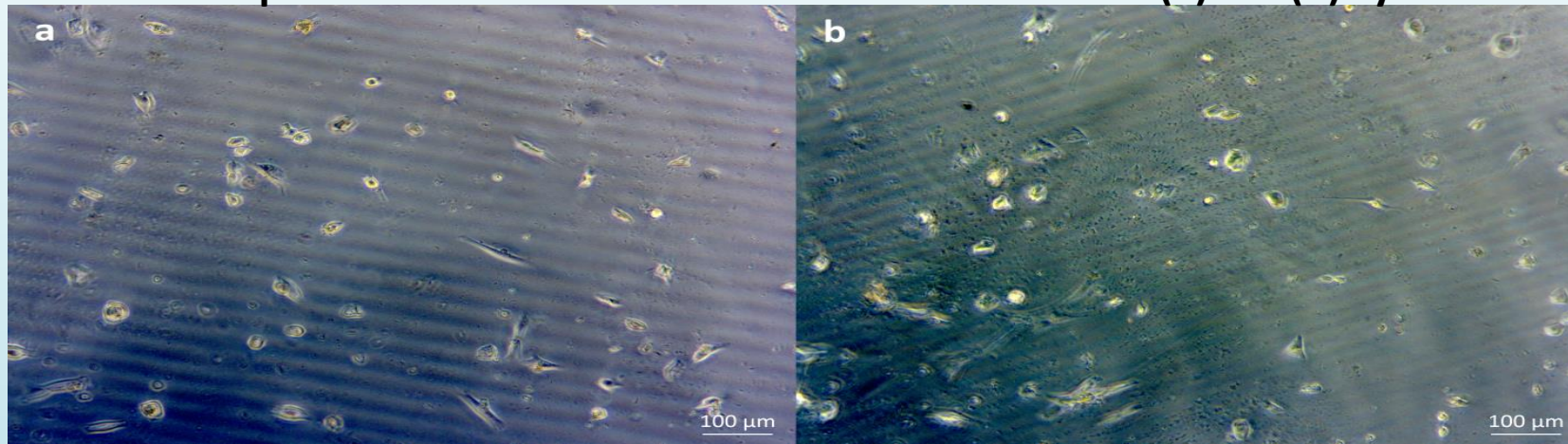
5% наночитина



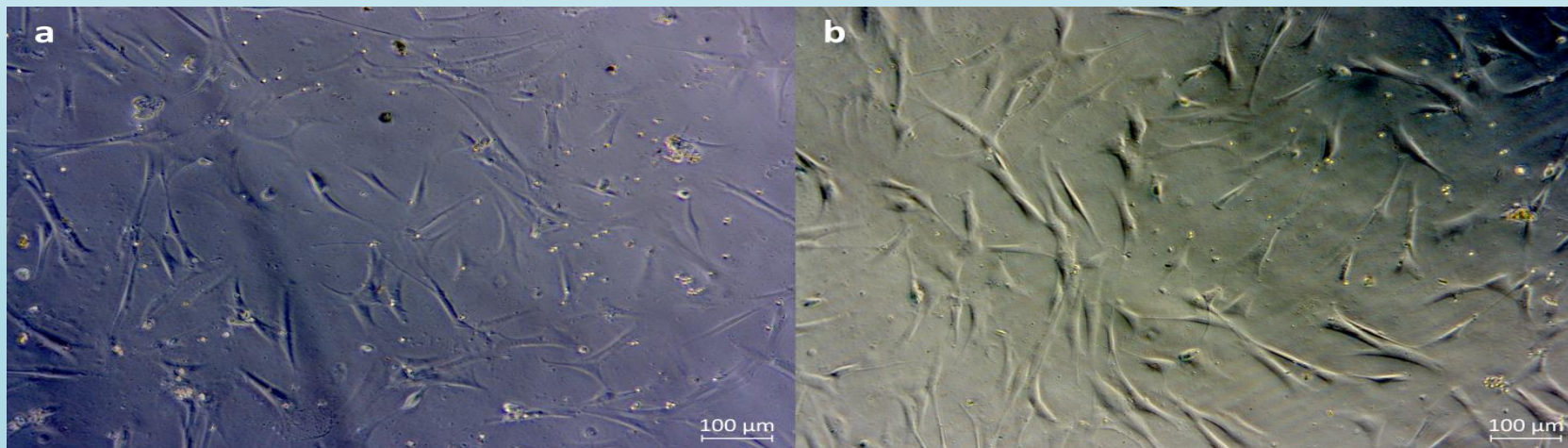
Стволовые клетки на поверхности плёнок на 3 сутки культивирования

Модификация хитозана Br-TPP * для улучшения пролиферации клеток

Фибробласты на пленке из чистого хитозана на 3 (a) и 5 (b) сутки

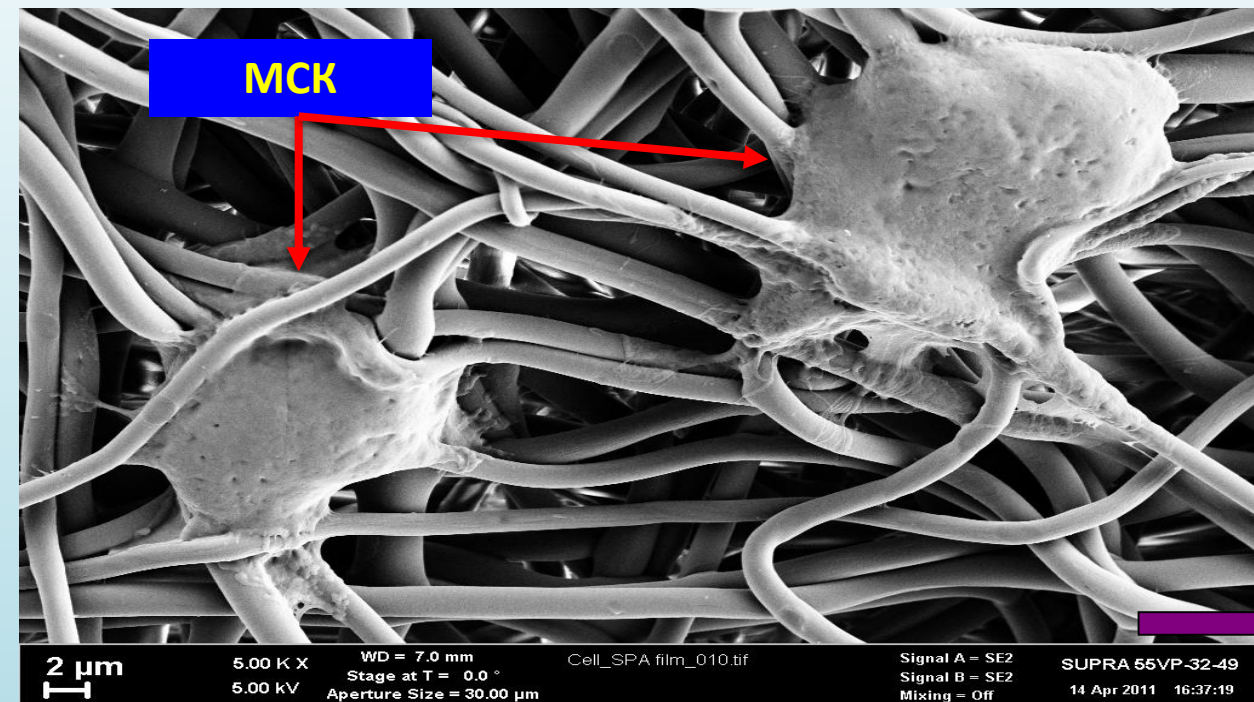


Фибробласты на пленке из модифицированного хитозана на 3 (a) и 5 (b) сутки



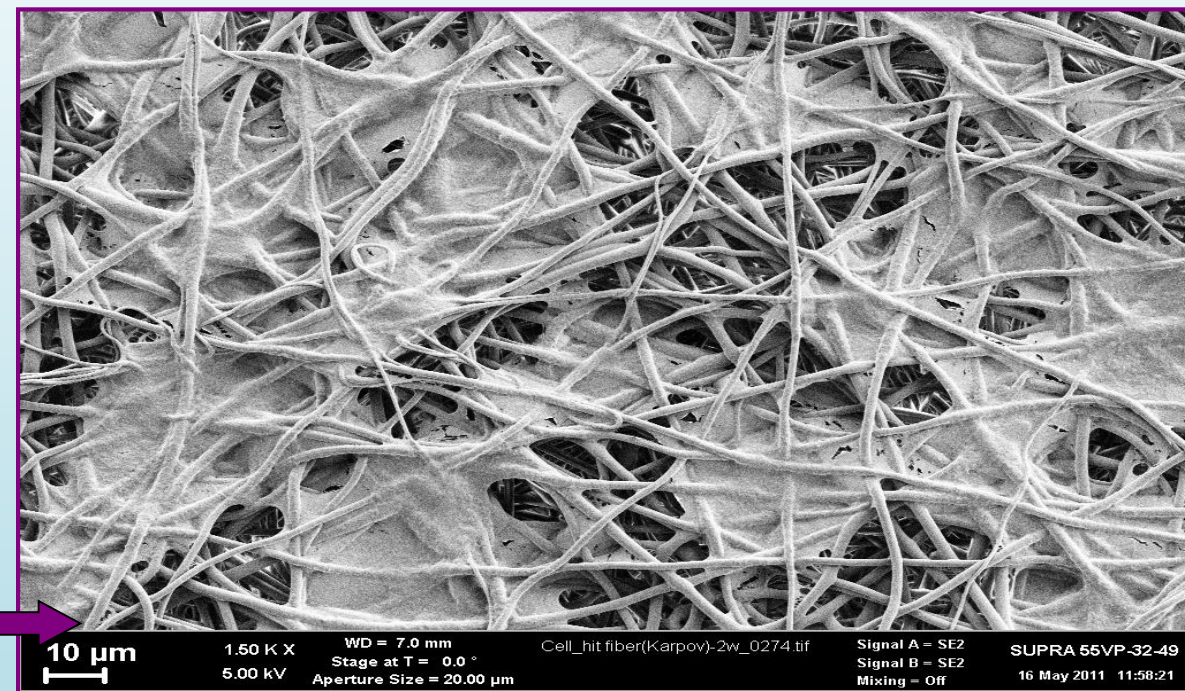
* - трифенилффоний-бромид

Исследование жизнеспособности стволовых клеток в разрабатываемой матрице хитина и хитозана



1 сутки исследования

- хорошее прикрепление клеток к материалу
- интенсивный рост клеток с 200 тыс. до 1 млн. за 4 суток
- токсическая реакция клеток на материал не выявлена



4 сутки исследования

Испытания *in vivo*

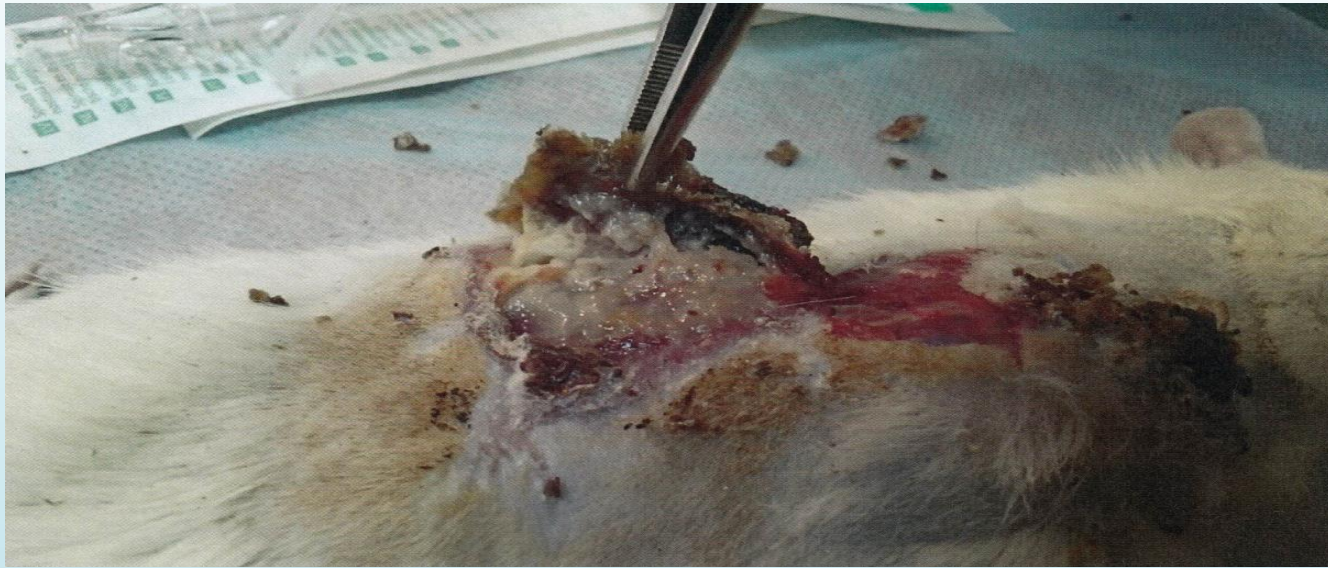


Слой алифатического сополиамида

Слой хитозан+нанофибриллы хитина

- ▶ **Внешний слой из нановолокон из алифатического сополиамида**
 - Хорошие механические характеристики
 - Структура, обеспечивающая газообмен
 - Хорошая покрывающая способность
- ▶ **Внутренний слой из композитных волокон (хитозан + нанофибриллы хитина)**
 - Биорезорбируемость
 - Атравматичность готового покрытия
 - Бактерицидность





Гнойное осложнение в ране у крысы контрольной группы (4 недели)

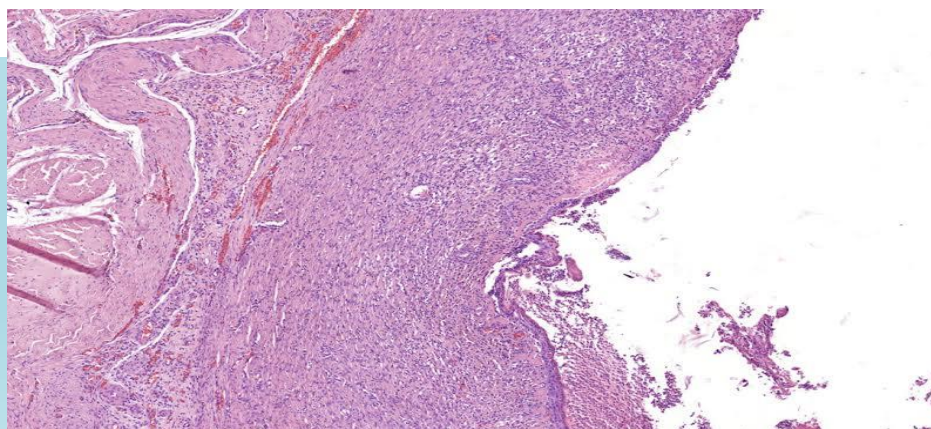


Рана животного после применения хитозан-сополиамидного покрытия (4 недели)

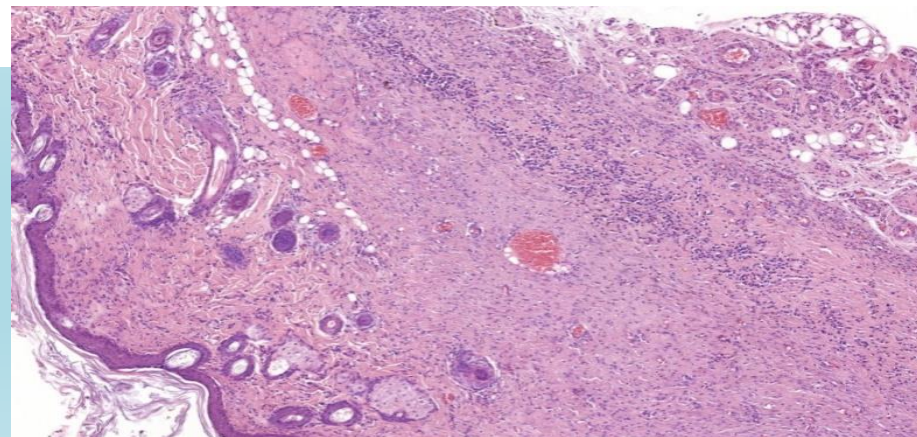
Планиметрическая характеристика результатов эксперимента

Группы исследования	Средний срок периода (M±m), сутки		Количество микрососудов в поле зрения (увеличение 40x)	Клеточный состав (фибробласты\нейтрофилы)
	отторжение струпа	заживление ран		
Хитозан-сополиамид	14,1±0,8 ¹	19,2±0,6 ^{1,2}	13±1,5 ²	+++ \ -
Гиалуроновая кислота	16,3±0,4 ¹	24,1±0,2 ¹	25±3	++ \ -
Без лечения	21,6±2,1	30,4±2,3	15±2	- \ +++

¹ — достоверно (p<0,05) по сравнению с контролем
² — достоверно (p<0,05) по сравнению с экспериментальной группой № 2



Покрытие хитозан-сополиамид



Контрольная группа (без лечения)



1. “Трубчатый имплантат и способ его получения”. Патент РФ № 2568848 (20.11.2015);
2. “Биосовместимое биodeградируемое композиционное волокно и способ его получения”. Патент РФ №2509091 (10.03.2014);
3. “Способ получения нановолокон из алифатических сополиамидов”. Патент РФ № 2447207 (10.04.2012);
4. “Биосовместимый биodeградируемый пористый композиционный материал и способ его получения”. Патент РФ № 2471824 (10.01.2013);
5. “Способ получения пористого пленочного материала”. Патент РФ № 2504561 (20.01.2014);
6. “Композиционное” полимерное раневое покрытие на основе нановолокон”. Патент РФ № 2017117505 (19.05.2017).

Гиалуроновая кислота — гликозаминогликан, естественный компонент внеклеточного матрикса тканей позвоночных животных

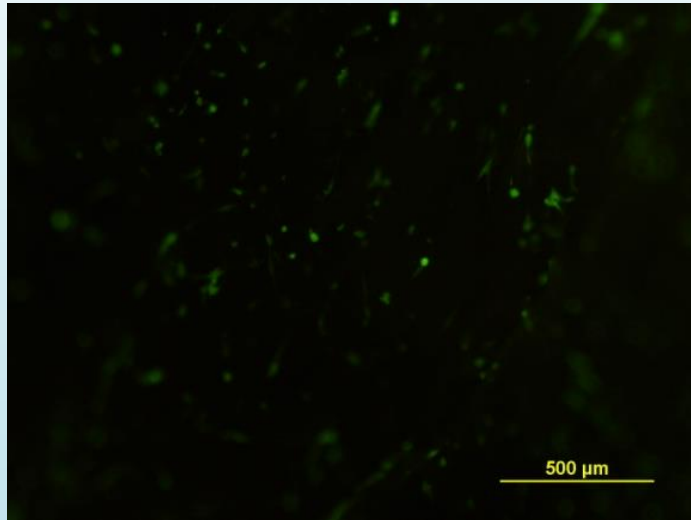
1. Биосовместимость, гидрофильность, мультиполярность
2. Биорезорбируемость
3. Нетоксичность
4. Экологичность продуктов метаболизма



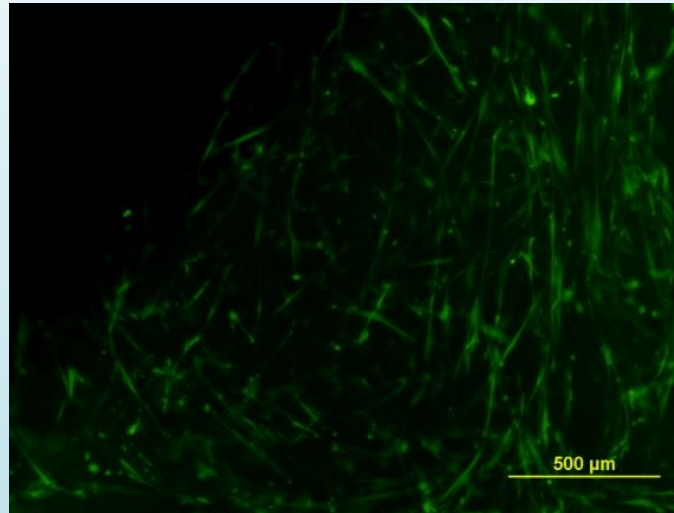
$M_w = 5 - 20\ 000\ \text{kDa}$; $CD = 80-95\ \%$

[Зиновьев Е.В., Забиров Р.А., Моисеев С.И. и соавт. Гистеозквивалент-биопластический материала на основе гиалуроновой кислоты в хирургии. - СПб.: Свое издательство, 2016. - 206 с.](#)

Увеличение плотности фибробластов на пленке гиалуроновой кислоты в динамике культивирования. Флуоресцентная микроскопия

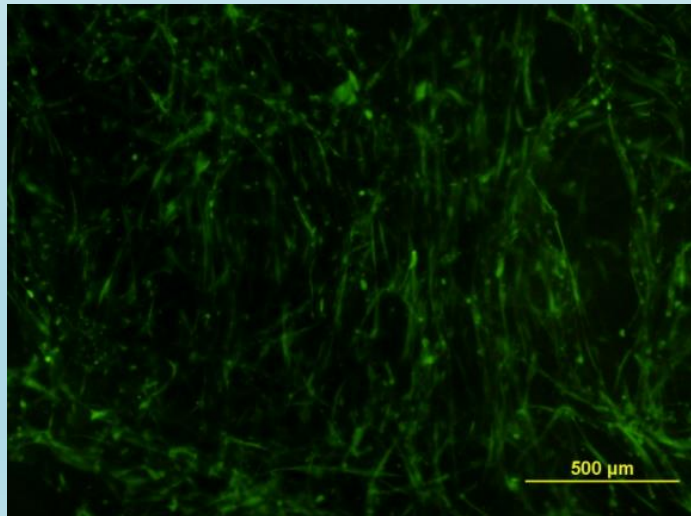


А

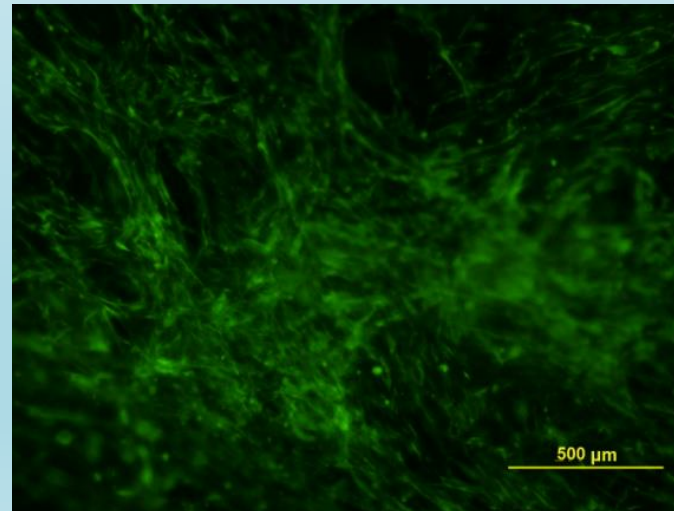


Б

А – 1 сутки после посева,
Б – 8 суток после посева,
В – 15 суток после посева,
Г – 22 суток после посева.

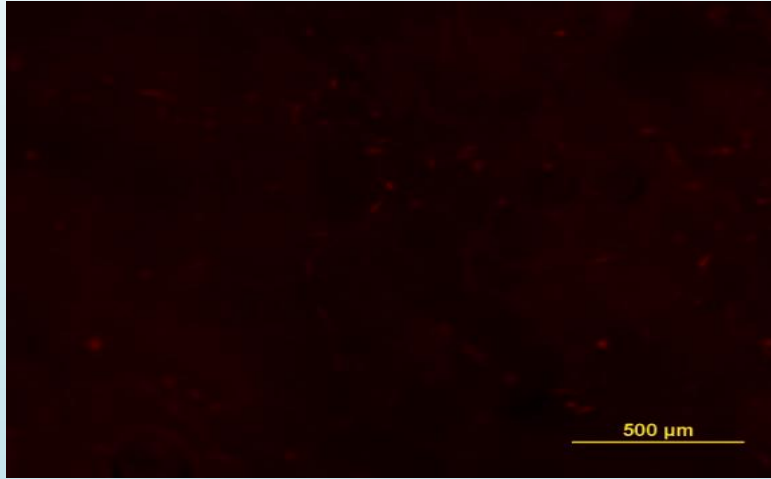


В

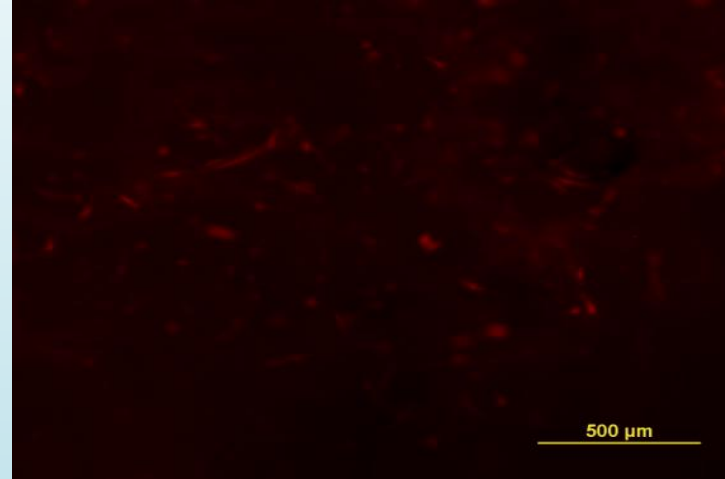


Г

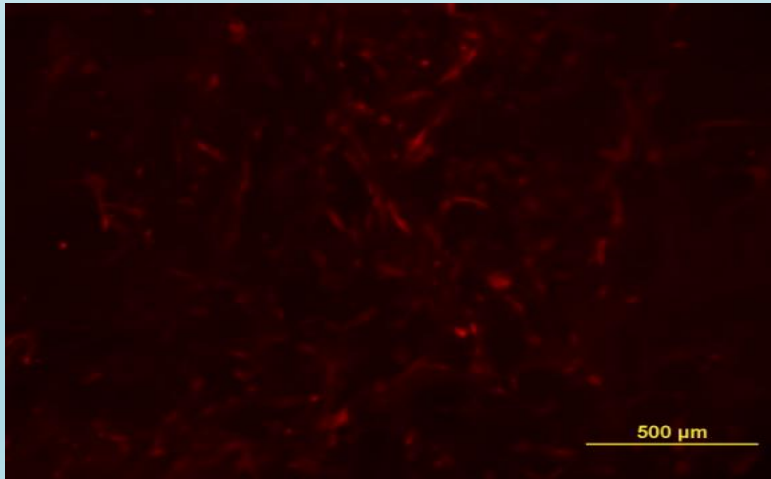
Увеличение плотности МСК на пленке гиалуроновой кислоты в динамике культивирования. Флуоресцентная микроскопия



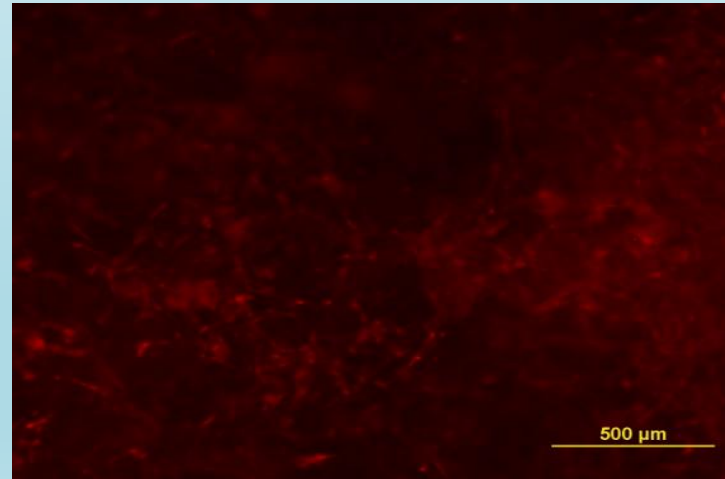
А



Б



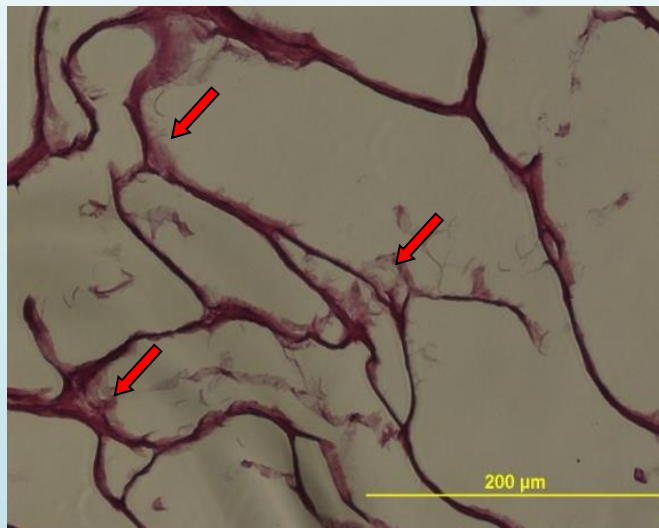
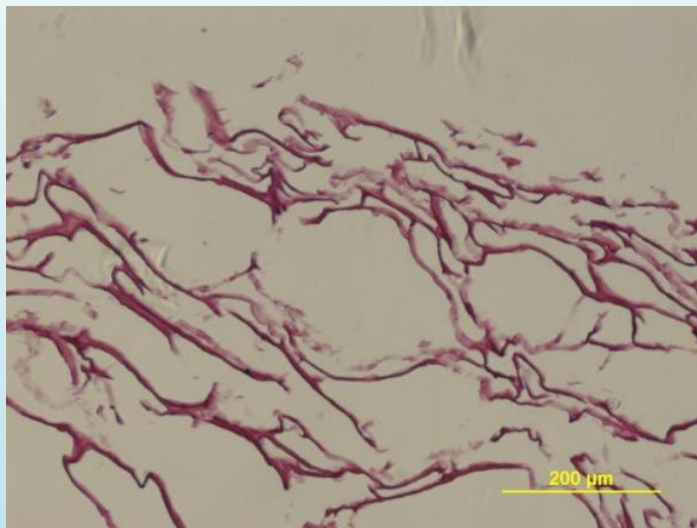
В



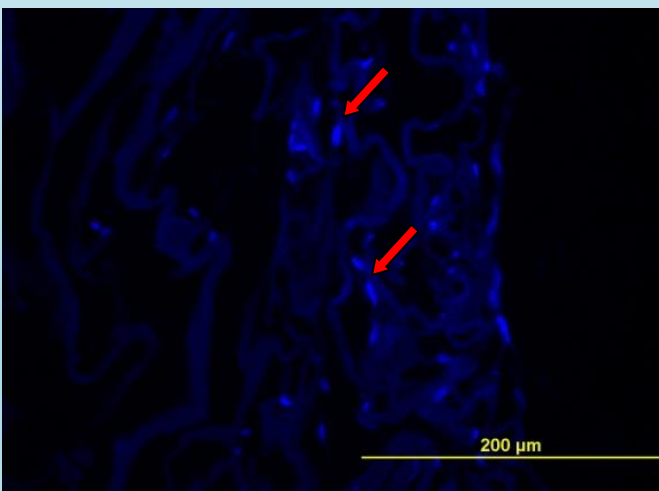
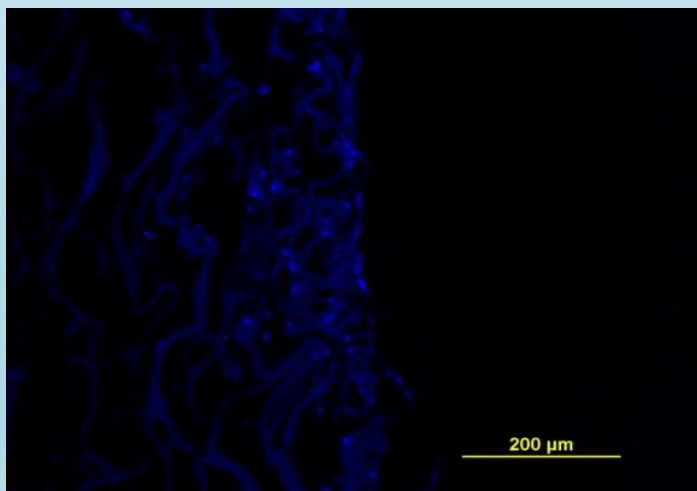
Г

А – 1 сутки после посева,
Б – 8 суток после посева,
В – 15 суток после посева,
Г – 22 суток после посева.

Гистологический срез пленки гиалуроновой кислоты с культурой клеток фибробластов

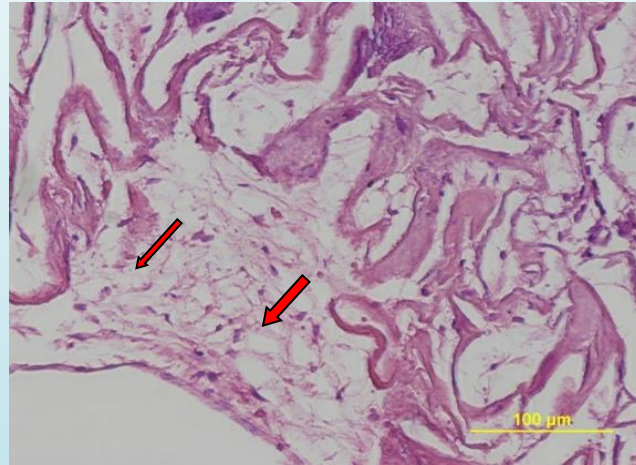
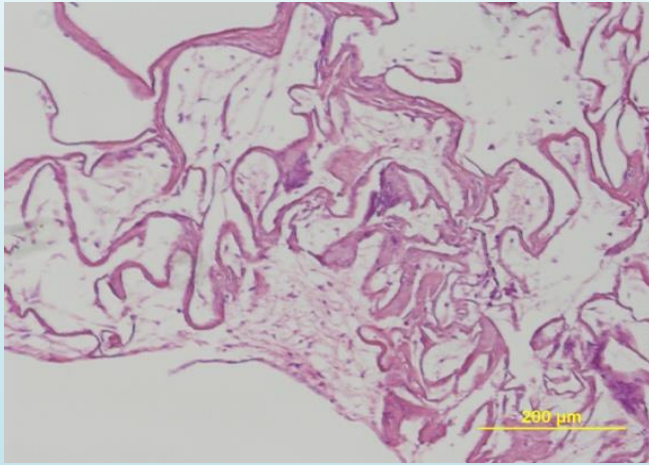


Клетки отмечены стрелками.
Окраска гематоксилин-эозином

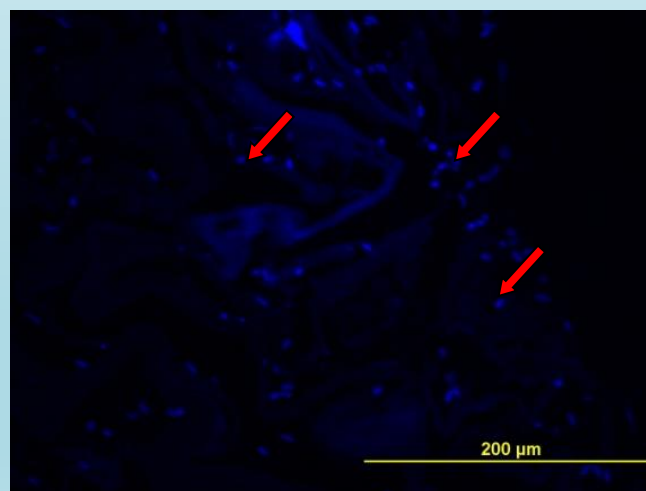
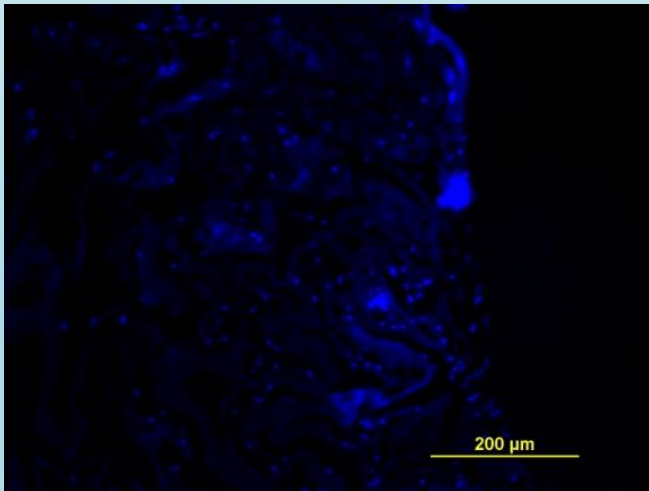


Ядра клеток отмечены стрелками.
Окраска ядер клеток DAPI

Гистологический срез пленки гиалуроновой кислоты с культурой клеток МСК



Клетки отмечены стрелками.
Окраска гематоксилин-эозином



Ядра клеток отмечены стрелками.
Окраска ядер клеток DAPI

Сроки очищения и эпителизации ожогов II степени (МКБ10)

Группы сравнения	Сроки отторжения струпа (сут) при поражении на уровне		Сроки эпителизации ран (сут) при поражении на уровне	
	сосочков дермы	сетчатого слоя дермы	сосочков дермы	сетчатого слоя дермы
хлоргексидин	16,0 ± 2,2	17,9 ± 2,8	21,0 ± 2,9	28,6 ± 3,8
левосин, левомеколь	13,0 ± 1,5	15,2 ± 1,2	18,0 ± 1,4	25,6 ± 2,6
ГБМ гиалуроновой кислоты	12,5 ± 1,9	14,5 ± 1,3	13,2 ± 1,0 ^{1,2}	23,8 ± 1,5

¹ - различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с группой, лечившейся влажно-высыхающими повязками
² – различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с группой, лечившейся мазями



Частота гнойного воспаления при ожогах II степени (МКБ10)

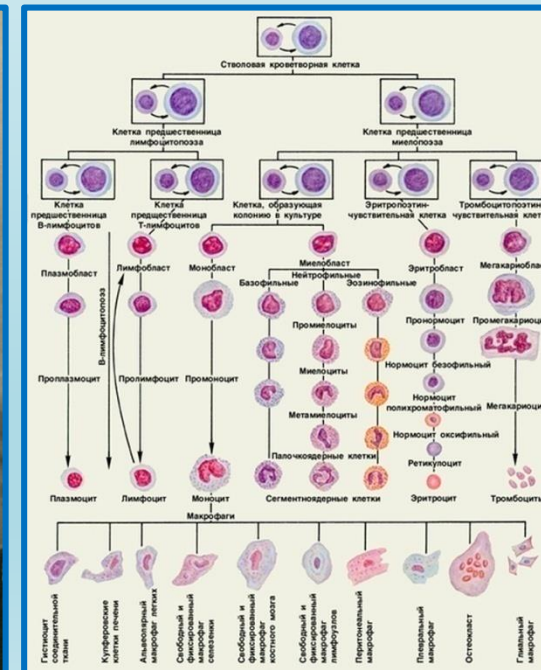
Группы сравнения	Частота развития гнойного воспаления, %
хлоргексидин	27,3 ± 4,0
левосин, левомеколь	18,3 ± 2,1
ГБМ гиалуроновой кислоты	10,5 ± 2,2 ^{1,2}

¹ - различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с группой, лечившейся влажно-высыхающими повязками
² - различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с группой, лечившейся левосином

БМЭ. СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ камбиальные клетки, родоначальные клетки в обновляющихся тканях животных (кроветворной и лимфоидной, в эпидермисе, покрове пищеварит. тракта и нек-рых других). Размножение и дифференцировка С. к. восстанавливают потери специализированных клеток после их естественной возрастной или физиологич. гибели, а также в аварийных ситуациях. С. к. индивидуальны для каждого тканевого типа, но в его пределах могут развиваться в разных направлениях (т. е. они тотипотентны), напр., в кроветворной ткани млекопитающих из них дифференцируются эритроциты, лейкоциты или мегакариоциты. С. к. самоподдерживаются: после деления С. к. одна клетка остаётся в стволовой линии, а другая дифференцируется в специализированные.

Максимов А.А. – наиболее цитируемый отечественный врач-исследователь. Термин "стволовая клетка" предложен им в 1908 г в докладе о теории кроветворения на съезде гематологов в Берлине

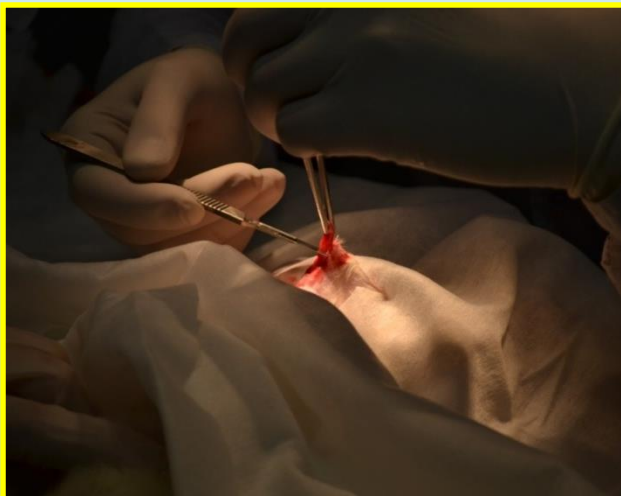
Стволовые клетки — недифференцированные (незрелые) клетки, имеющиеся у многих видов многоклеточных организмов. Стволовые клетки способны самообновляться, образуя новые стволовые клетки, делиться посредством митоза и дифференцироваться в специализированные клетки, то есть превращаться в клетки различных органов и тканей.



АДИПОГЕННЫЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Основные этапы получения культуры адипогенных мезенхимных стволовых клеток

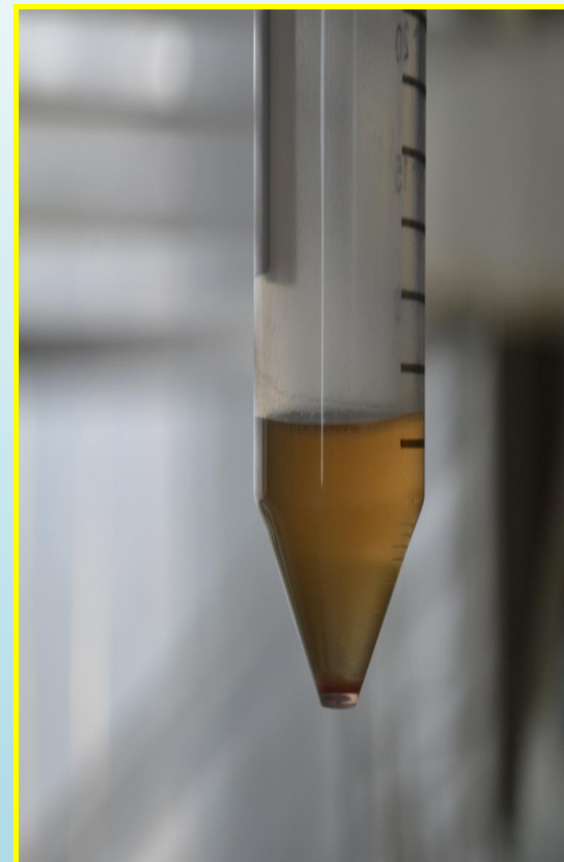
- забор подкожно - жировой клетчатки у крыс
- предварительная механическая обработка полученных образцов с дальнейшей ферментативной обработкой



Получение клеточной суспензии

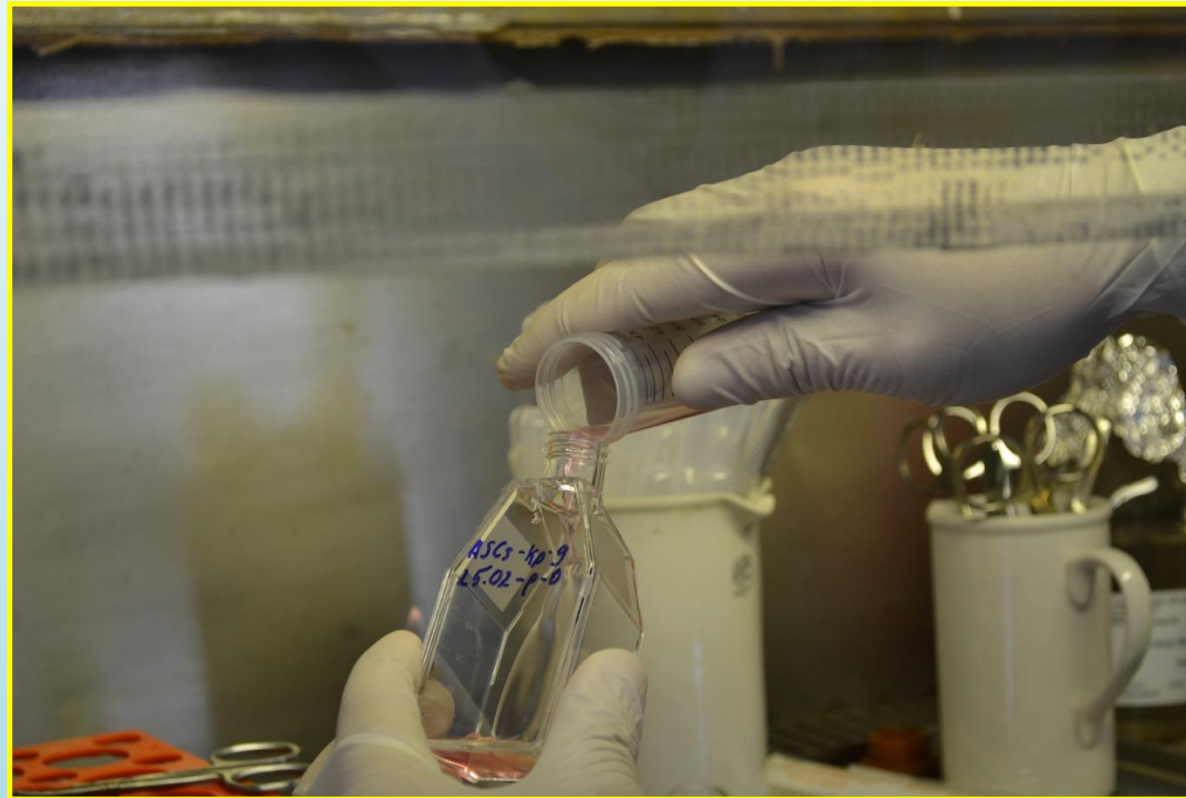


Центрифугирование суспензии адипогенных мезенхимных стволовых клеток



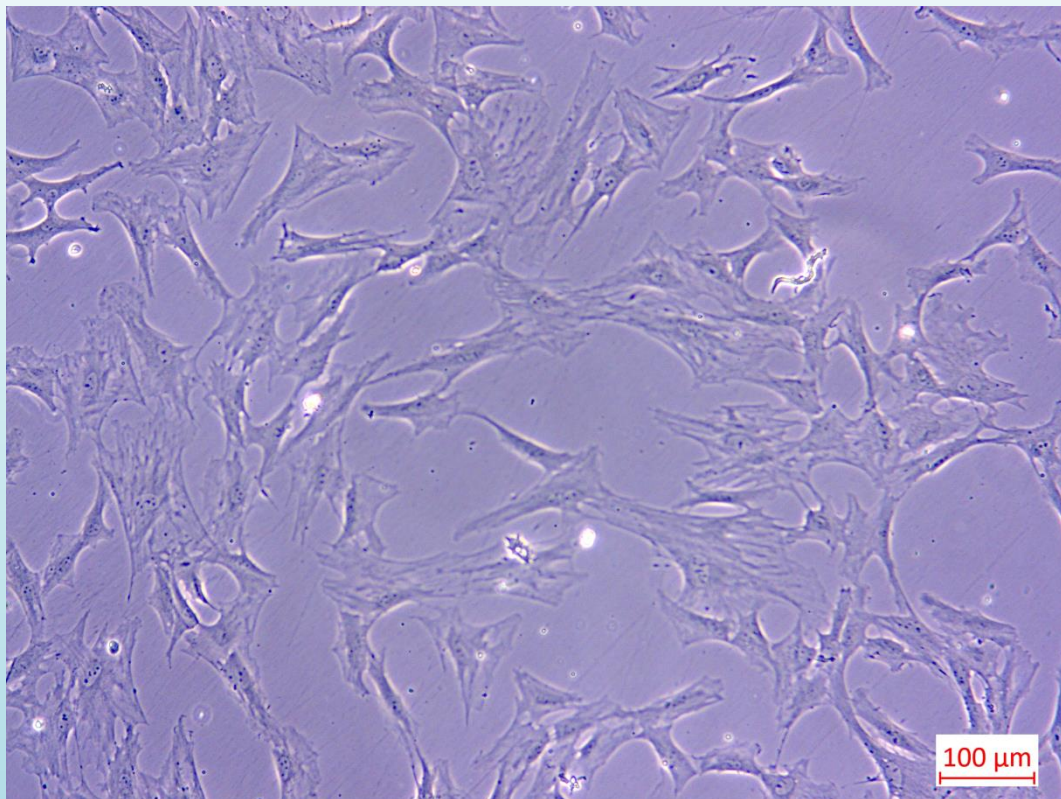
Суспензия адипогенных мезенхимных стволовых клеток после центрифугирования

Посев суспензии адипогенных мезенхимных стволовых клеток в культуральные флаконы (среда альфа-МЕМ)

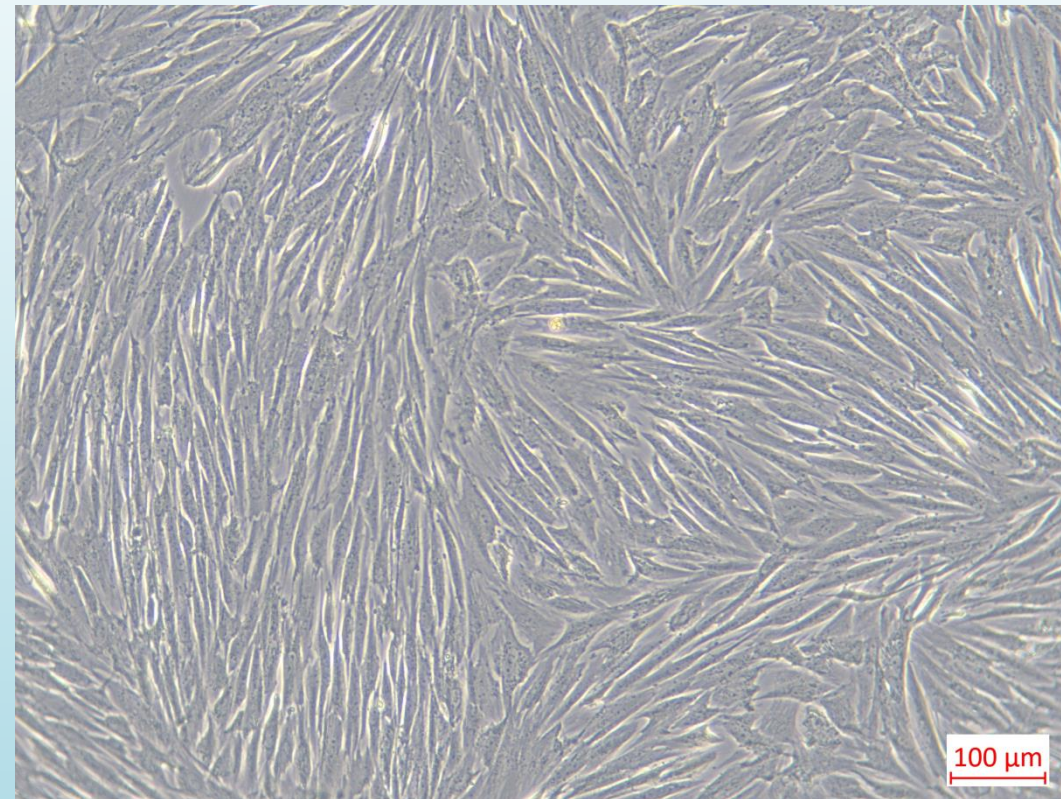


Методические рекомендации по проведению доклинических исследований биомедицинских клеточных продуктов // Под редакцией акад. В.А. Ткачука. - М.: Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. Научный центр экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения России, 2017

АДИПТОГЕННЫЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

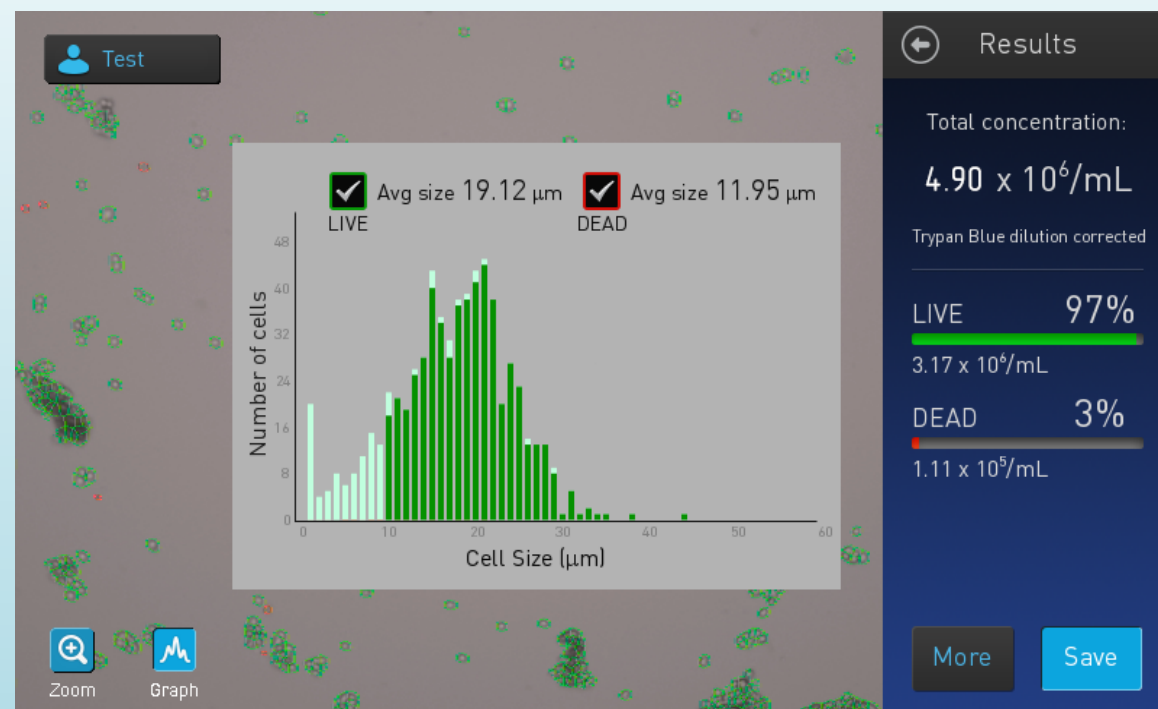
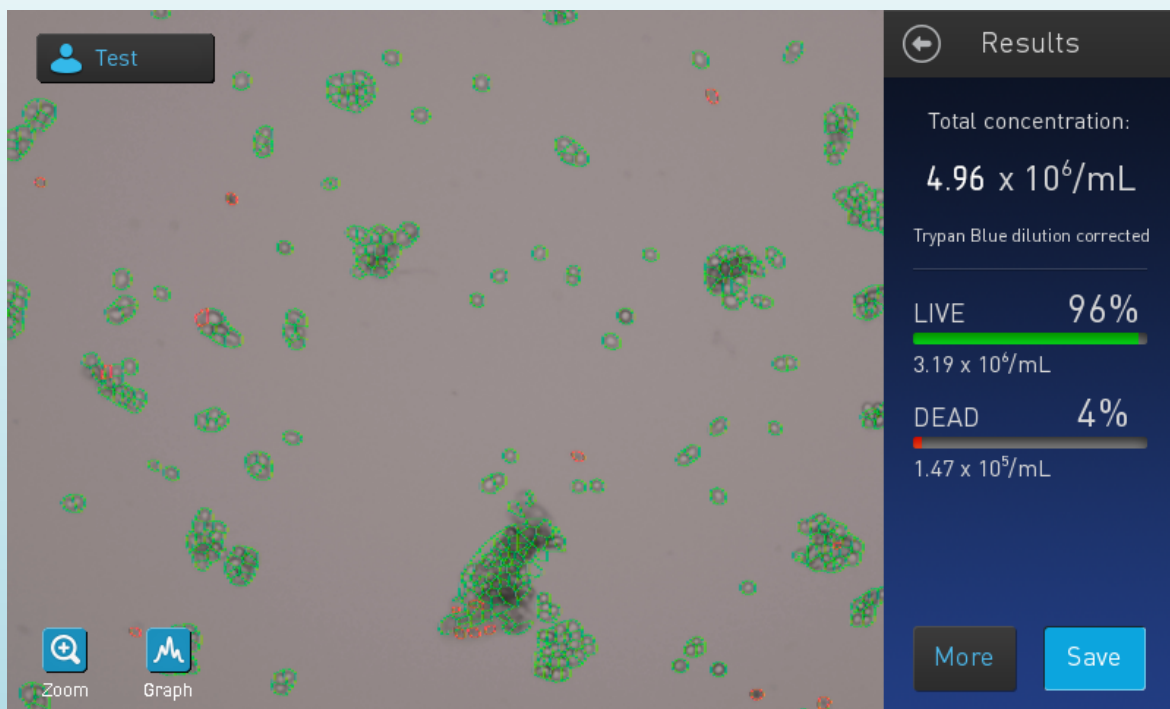


Мезенхимальные
стволовые клетки крысы,
4 пассаж



Мезенхимальные
стволовые клетки крысы,
7 пассаж

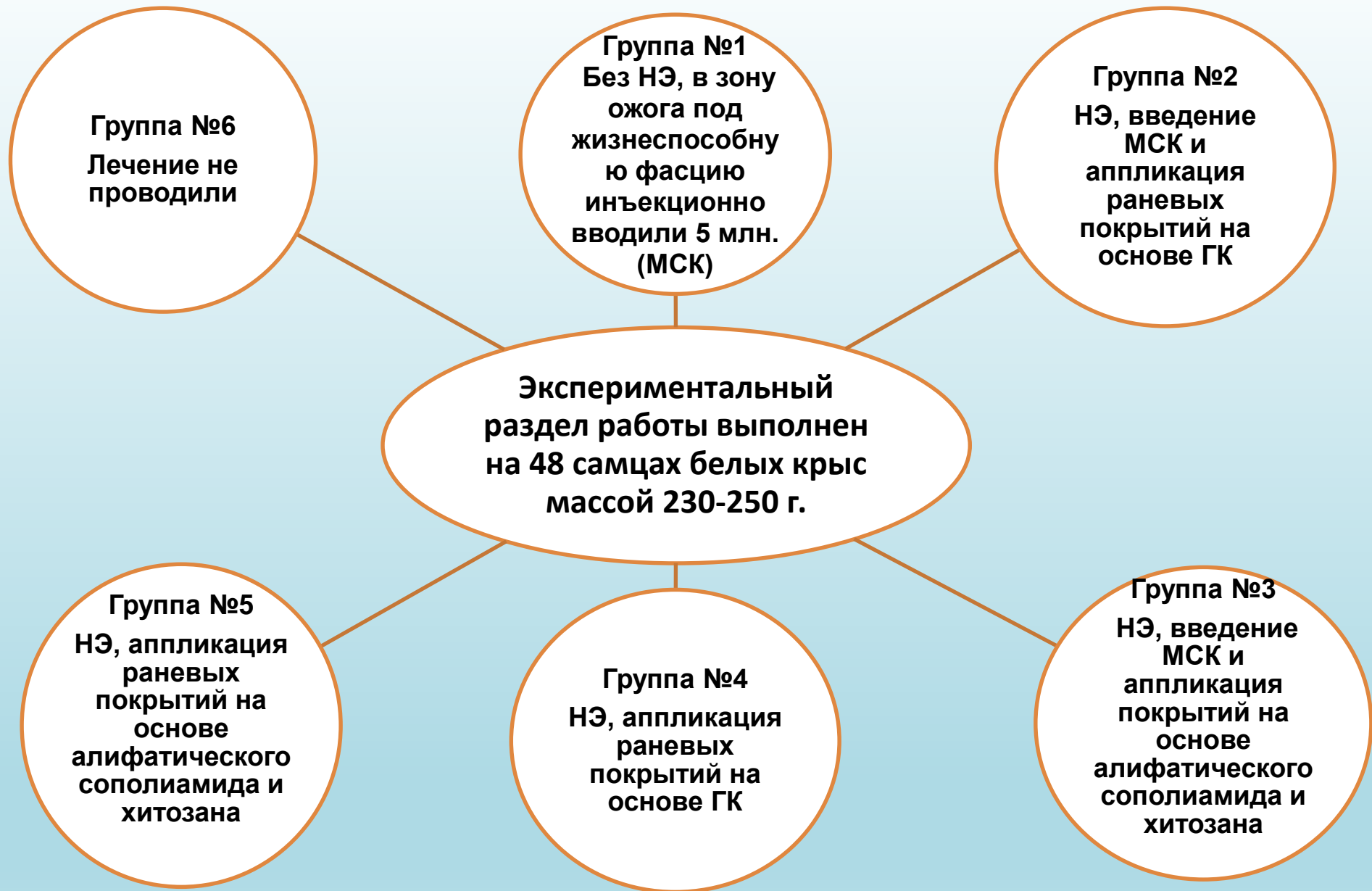
Подсчет количества мезенхимальных стволовых клеток



Автоматический счетчик клеток: Countess II

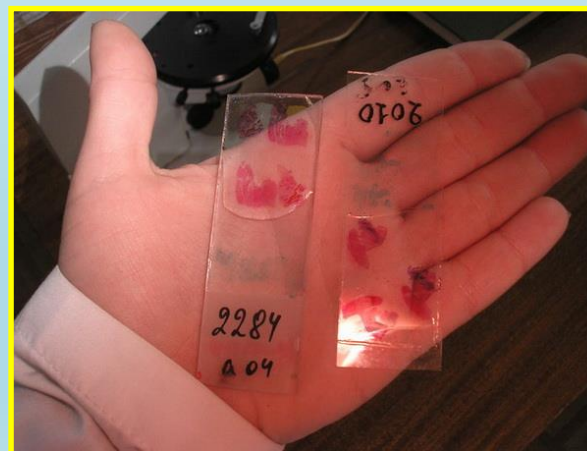
Окраска: Трипановый синий

Методические рекомендации по проведению доклинических исследований биомедицинских клеточных продуктов // Под редакцией акад. В.А. Ткачука. - М.: Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. Научный центр экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения России, 2017

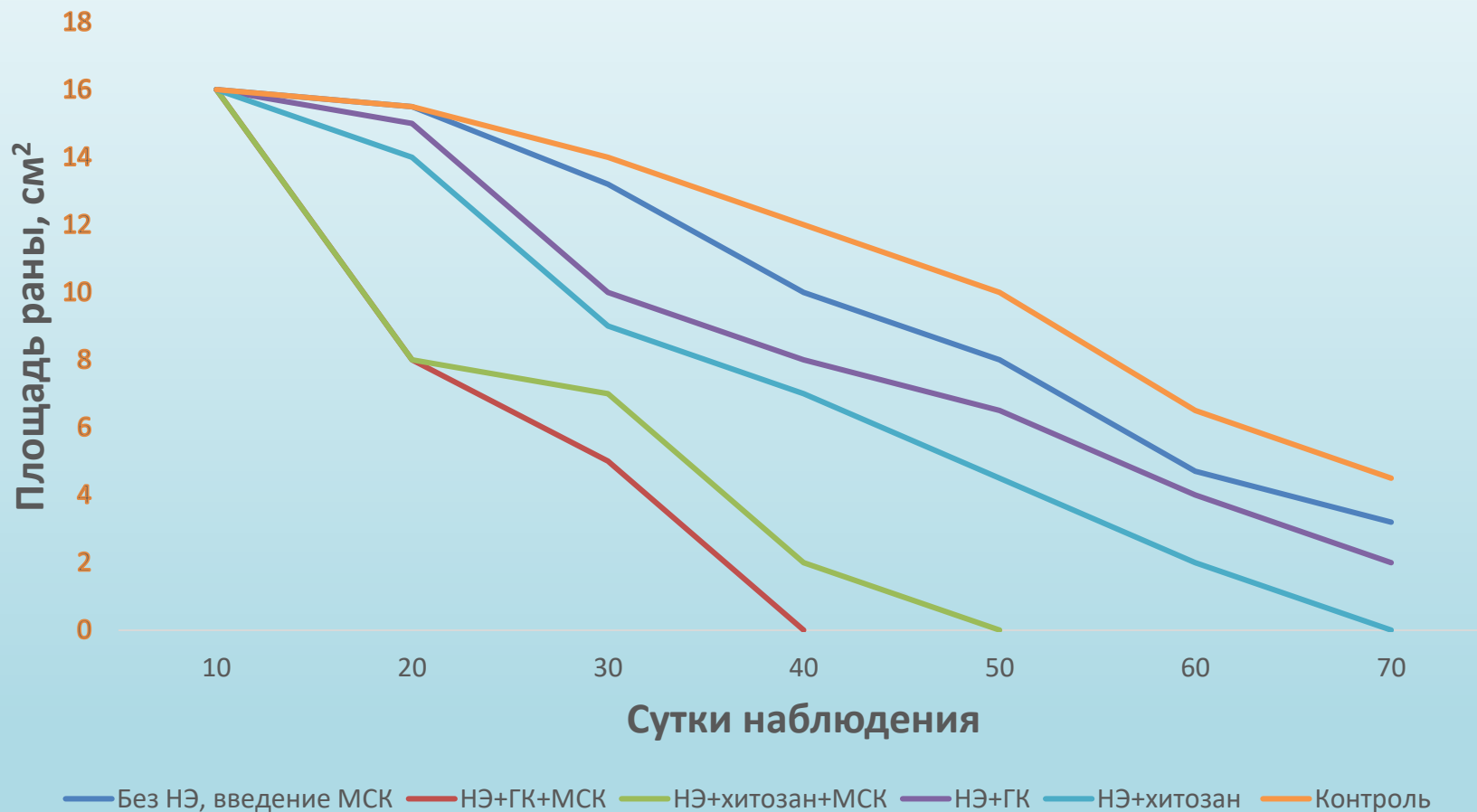


Методики исследования

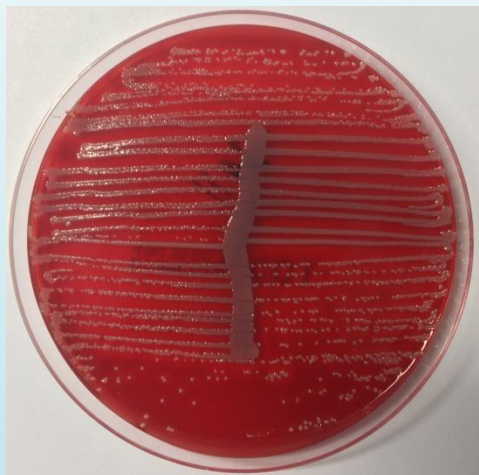
- Планиметрическая оценка
- Гистологическое исследование
- Гистохимические исследования (маркеры пролиферации и апоптоза)
- Цитологическое исследование
- Микробиологическое исследование



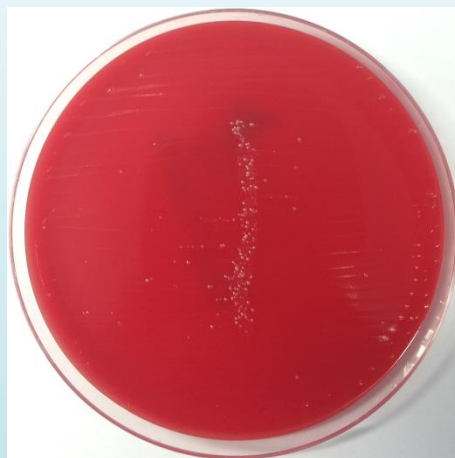
Результаты планиметрической оценки раневой поверхности



Микробиологическое исследование раневого отделяемого



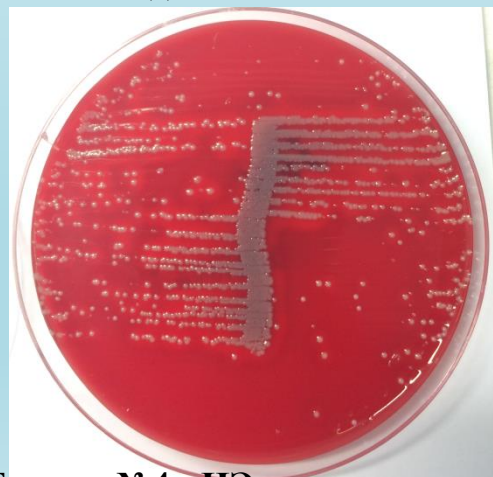
Группа №1 – без НЭ, в зону ожога под жизнеспособную фасцию инъекционно вводили 5 млн. МСК



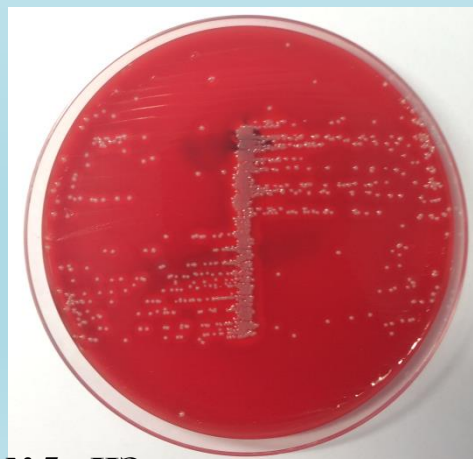
Группа №2 - НЭ, введение МСК и аппликация покрытий на основе ГК



Группа №3 - НЭ, введение МСК и аппликация покрытий на основе сополиамида и хитозана



Группа №4 - НЭ, аппликация покрытий на основе ГК

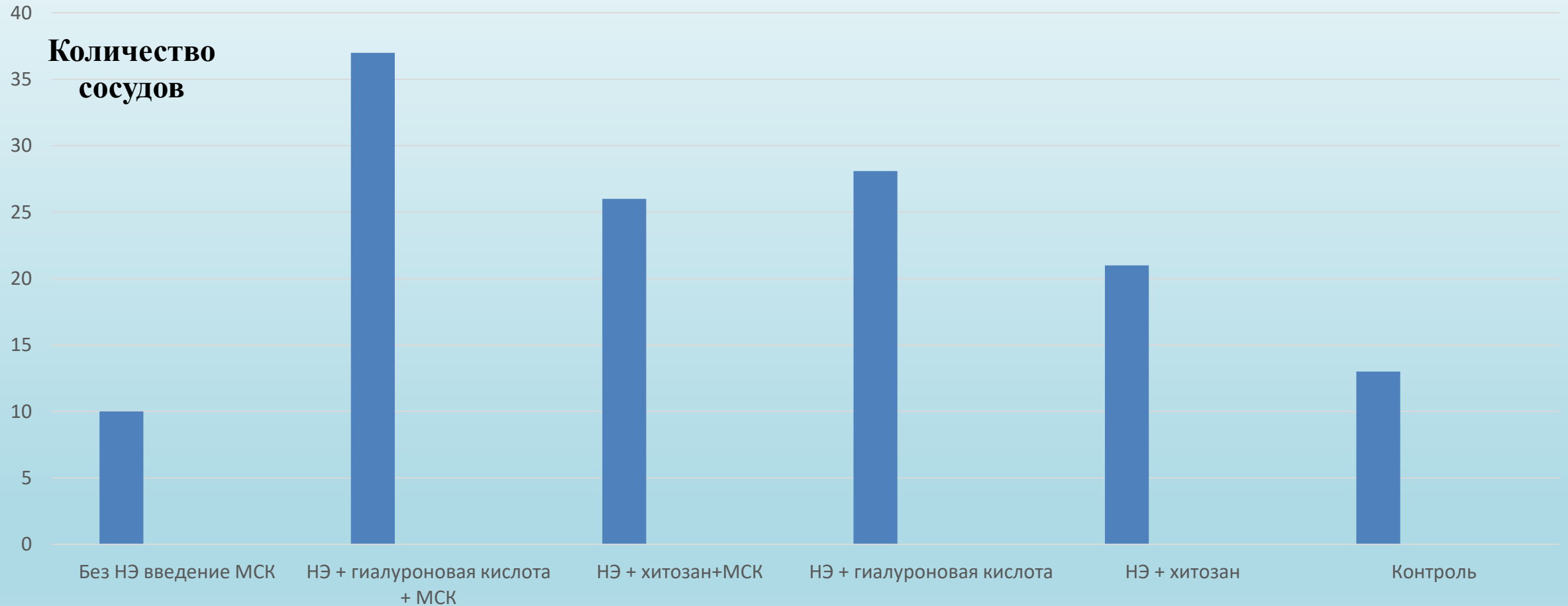


Группа №5 - НЭ, аппликация покрытий на основе сополиамида и хитозана



Группа №6 - контроль, без лечения

Число микрососудов в грануляциях



[Зиновьев Е.В., Цыган В.Н., Асадулаев М.С. и соавт. Экспериментальная оценка эффективности применения адипогенных мезенхимальных стволовых клеток для лечения ожогов кожи III степени // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2017. - №1 \(57\). - С. 137-141](#)

First Experience in the Use of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of a Patient with Deep Skin Burns

M. F. Rasulov, A. V. Vasil'chenkov, N. A. Onishchenko, M. E. Krasheninnikov, V. I. Kravchenko, T. L. Gorshenin, R. E. Pidtsan, and I. V. Potapov

Translated from *Kletochnye Tekhnologii v Biologii i Meditsine*, Vol. 1, No. 1, pp. 42-46, January, 2005
Original article submitted December 12, 2004

Female patient with extensive skin burn (I-II-IIIAB skin burn, total area 40%, area of IIIB degree 30%) was treated using transplantation of allogenic fibroblast-like bone marrow mesenchymal stem cells onto the surface of deep thermal burn. The study of wound healing dynamics after transplantation of allogenic fibroblast-like mesenchymal stem cells confirmed high tempo of wound regeneration in the presence of active neoangiogenesis. Due to this, autodermoplasty of burn wounds could be carried out with good results as early as on day 4 after transplantation of fibroblast-like mesenchymal stem cells; this led to more rapid healing of donor zones and accelerated rehabilitation of the patient.

Key Words: *bone marrow; mesenchymal stem cells; fibroblasts; burn*

Table 1. ESC Trials

Trial Sponsor (Location)	Disease Target	Cell Therapy	No. Patients	Phase
Chabotecth Co. Ltd. (S. Korea)	macular degeneration	human-ESC-derived RPE	12	phase I/II
Ocata Therapeutics (MA, USA)	Stargardt's macular dystrophy	human-ESC-derived RPE	16	phase I/II
	macular degeneration	human-ESC-derived RPE	16	phase I/II
	myopic macular degeneration	human-ESC-derived RPE	unknown	phase I/II
Pfizer (UK)	macular degeneration	human-ESC-derived RPE	10	phase I
Cell Cure Neurosciences Ltd. (Israel)	macular degeneration	human-ESC-derived RPE	15	phase I/II
ViaCyte (CA, USA)	type I diabetes mellitus	human-ESC-derived pancreatic endoderm cell	40	phase I/II
Assistance Publique-Hopitaux de Paris (France)	heart failure	human-ESC-derived CD15+ Isl-1+ progenitors	6	phase I
International Stem Cell Corp. (Australia)	Parkinson's disease	human parthenogenetic-derived neural stem cells	unknown	phase I/II
Asterias Biotherapeutics (CA, USA)	spinal cord injury	human-ESC-derived oligodendrocyte precursor cells	13	phase I/II

Table 2. Neural Stem Cell trials

Trial Sponsor (Location)	Disease Target	Cell Therapy	No. Patients	Phase
City of Hope (CA, USA)	recurrent high grade gliomas	<i>E. Coli</i> CD-expressing neural stem cells	24	phase 1
	recurrent high grade gliomas	carboxylesterase-expressing neural stem cells	53	phase I
Neuralstem Inc. (MD, USA)	ALS	fetal-derived neural stem cells	18	phase I
	ALS	fetal-derived neural stem cells	18	phase II
	chronic spinal cord injury	fetal-derived neural stem cells	4	phase I
ReNeuron Ltd. (UK)	stroke	human neural stem cells	12	phase I
	stroke	human neural stem cells	41	phase II
	lower limb ischemia	human neural stem cells	9	phase I
Stem Cells Inc. (CA, USA)	neuronal ceroid lipofuscinosis	human CNS stem cells	6	phase I
	cervical spinal cord injury	human CNS stem cells	50	phase II
	macular degeneration	human CNS stem cells	15	phase I/II
	thoracic spinal cord injury	human CNS stem cells	12	phase I/II
TRANSEURO (UK)	Pelizaeus-Merzbacher disease	human CNS stem cells	4	phase I
	Parkinson's disease	fetal-derived dopaminergic cells	40	phase I
Wroclaw Medical University (Poland)	spinal cord injury	olfactory ensheathing cells, autologous	10	phase I

енные - Поч... MCK из статей Мои рисунки Microsoft PowerPoint - ... rasulov2005.pdf - Ado... 1-s2.0-S193459091... Microsoft Office Pictur...

енные - ... MCK из статей Мои рисунки Microsoft PowerPo... rasulov2005.pdf - ... 1-s2.0-S193459... Microsoft Office Pl... Табл 1 - Paint

Table 3. Placental Stem Cell Trials

Trial Sponsor (Location)	Disease Target	Cell Therapy	No. Patients	Phase
Celgene Corporation (NJ, USA)	stroke (terminated)	human placenta-derived cells	44	phase II
	pulmonary sarcoidosis (terminated)	human placenta-derived cells	4	phase I
	CD	human placenta-derived cells	14	phase I
	MS	human placenta-derived cells		phase I
	peripheral artery disease	human placenta-derived cells	24	phase I
Karolinska Institute (Sweden)	rheumatoid arthritis	human placenta-derived cells	26	phase II
	GVHD	decidual stromal cells (MSC-like)	30	phase I/II
	hemorrhagic cystitis	decidual stromal cells (MSC-like)	12	phase I/II
Prince Charles Hospital/Mater Medical Research Institute (Australia)	idiopathic pulmonary fibrosis	placental mesenchymal stromal cell	8	phase I
New York Medical College (NY, USA)	immune disorders	human placental-derived stem cells	30	phase I

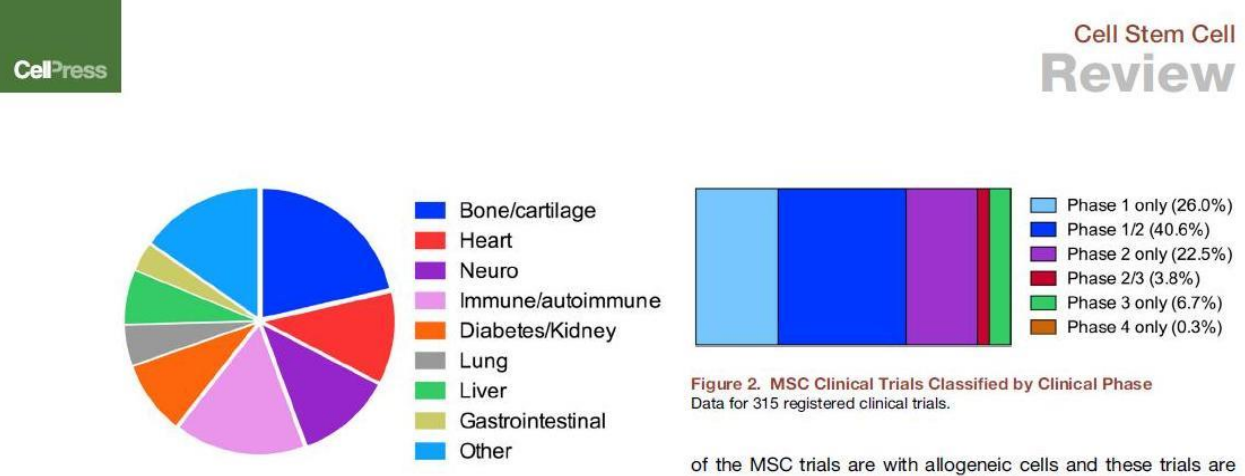


Figure 1. Indications Being Addressed using MSCs in Clinical Trials Data for 352 registered clinical trials.

amniocytes obtained from preterm placentas have limited differentiation and reparative capacity in vitro and in animal models of pulmonary fibrosis (Lim et al., 2013). Amniotic fluid cells have

Cell Stem Cell Review

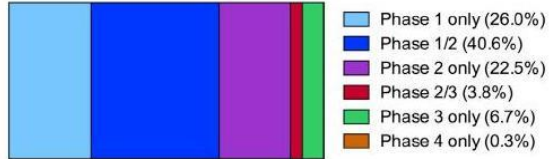


Figure 2. MSC Clinical Trials Classified by Clinical Phase Data for 315 registered clinical trials.

of the MSC trials are with allogeneic cells and these trials are happening all over the world with the highest activity in the USA, Europe, and China. Of the phase 3 clinical trials, only three have reported completion.

The pleiotropic properties of MSCs that include anti-apoptosis, angiogenesis, growth factor production, neuroprotection, anti-fibrosis, and chemo-attraction provide a broad spectrum for their potential in disease therapies. This includes

354 Clinical Trial of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in Second Degree Burns: Prelim Results

Schulman C.I., Candanedo A., Rodriguez-Menocal L., Guzman W., McBride J., Pizano L., Namias N., Orozco O., Badiavas E.V.

Journal of Burn Care & Research. - 2018. - Vol. 39, Issue suppl_1. - pp. S147

<https://doi.org/10.1093/jbcr/iry006.276>

Published: 09 April 2018

Abstract

Mesenchymal stem cells (MSCs) have been used for many different applications directed at the repair and regeneration of damaged tissue. Previous studies have demonstrated the safety and efficacy of delivering bone marrow cells including MSCs to chronic wounds with substantial improvement in healing. However, information regarding the clinical use of allogeneic MSCs in the treatment of burns is relatively unknown. We present the preliminary results of the first human clinical trial evaluating the safety and efficacy of allogeneic MSCs in deep second degree burns.

Methods

A Phase I/II dose escalation clinical trial evaluating 20 patients with second degree burns at 4 different dose levels ranging from 2,500 to 20,000 cells/ cm². Wound measurements were taken at time of screening, prior to cell application, and post application until complete wound closure. The wound was traced and measured by digital analytical software. Digital photographs were taken at all time points from initial screening to all subsequent follow up visits. To evaluate safety, blood samples were collected before, during, and after receiving donor MSCs in order to determine their ability to induce an inflammatory cytokine response, using mixed donor MSC/recipient PBMC ELISA assays. Wounds were examined clinically for closure and scarring.

Results

To date, eleven patients received allogeneic MSC applications on their burn wounds. Of the eleven patients, five have received two administrations of MSCs. ELISA analysis revealed no substantial reaction in cytokine levels of INF γ and TNF α . IL-10 results were varied but no significant increase over baseline cytokine levels. These findings support the immune privileged/immunosuppressive effects of allogeneic MSCs. Wound closure and scarring were felt to be as good or better than expected (clinical and photographic).

Conclusions

Preliminary results suggest allogeneic MSCs are safe when used on deep second-degree burns. The cytokine analysis demonstrates that MSCs are non-reactive in assays conducted before, during, and after treatment. Larger randomized trials will be required to demonstrate improvements in clinical outcomes.

Applicability of Research to Practice

This trial supports the promise of stem cell based therapy in the treatment of burn wounds with a favorable safety profile using MSCs.

Issue Section:

[R-135 Wounds: Clinical I](#)

Sponsor:
Dr. E.Badiavas

Collaborator:
United States Department of Defense

Information provided by (Responsible Party):
Dr. E.Badiavas, University of Miami



Brief Summary:

This study will determine the safety of allogeneic stem cell therapy from healthy donors, for 2nd degree burn wounds of less than 20% Total Body Surface Area (TBSA), at four different dose levels. Clinical evaluation will take place every 1 to 4 weeks intervals until wound closure, and then monthly for 6 months following the last administration of MSCs. Once the safety and dose-response analysis in Phase 1 is completed, an expanded trial will be initiated to better examine the efficacy of MSC therapy in 2nd degree burn wounds. Phase 1 will establish the maximum safe dose that will be used in the Phase II trial.

Condition or disease	Intervention/treatment	Phase
Skin Burn Degree Second	Biological: Allogeneic (MSC's) Application to the Burn Wounds	Phase 1

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02104713

Recruitment Status : Recruiting

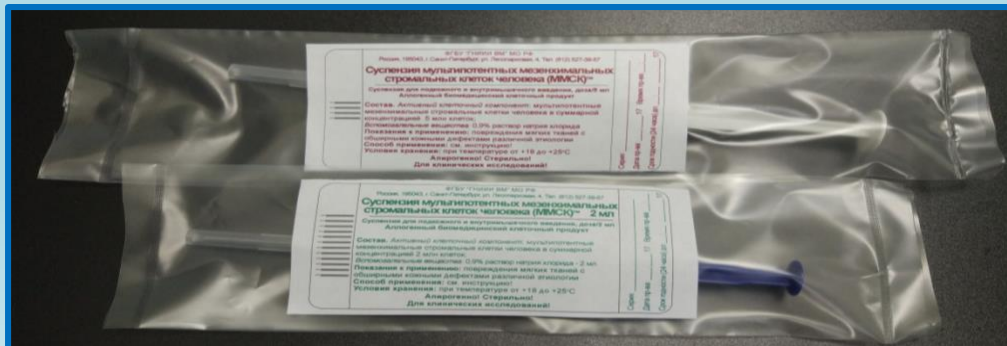
First Posted : April 4, 2014

Last Update Posted : July 6, 2018

Проект ОКР «Разработка биоинженерных конструкций, банка клеток и тканей и средств обеспечения их применения при массивных кровотечениях, ожогах и множественных поражениях различными видами современного оружия»

Суспензия мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток человека (суспензия ММСК) – для лечения обширных кожных дефектов различной этиологии

Коллаген-клеточный комплексный продукт (КККП) – для лечения обширных ран кожи различной этиологии, включая ожоги II – III Б степени



Государственный контракт
№1517187111982010129001137/449/ОК/2015/ДГЗ/ГОЗ
от 24 июня 2015 г.

Договор №1517187111982010129001137449/ОК/2015/ДГЗ/ГОЗ/КС от 25 сентября 2015 г.
Шифр «Дыхание-К-КС»


«Разработка биоинженерных конструкций, банка клеток и тканей и средств обеспечения их применения при массивных кровотечениях, ожогах и множественных поражениях различными видами современного оружия»

Этап 5 (заключительный)

Утверждение рабочей конструкторской документации для организации промышленного производства

ООО «Клеточные Системы»

Клиническое применение МСК Исследование одобрено ЛЭК


ПРАВИТЕЛЬСТВО САНКТ-ПЕТЕРБУРГА
КОМИТЕТ ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

Государственное бюджетное учреждение
Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

192242 г. Санкт-Петербург, ул. Булавицкая, д. 3, литер А
Тел./факс: (812) 774-86-75
www.emergency.spb.ru
ИНН 7816058092 КПП 781601001
ОКПО 01967075 ОКОНХ 95120
ОКОГУ 23340 ОКАТО 40296563000
ОГРН 1037815021135

№ _____ от _____

Выписка из Протокола N 2
Заседания Локального
Этического комитета
при Санкт-Петербургском
научно-исследовательском
институте скорой помощи
им. И. И. Джанелидзе
от 15 марта 2017 г.

Присутствовали:
Председатель ЛЭК Вознюк И.А., муж., профессор, заместитель директора по науке НИИ СП им. И. И. Джанелидзе;
Заместитель председателя ЛЭК Озеров В.Ф., муж., д.м.н., Ученый секретарь НИИ СП им. И. И. Джанелидзе;
Секретарь ЛЭК Цветкова В.И., жен., к.э.н. специалист группы экспертизы, учета и хранения НИР НИИ СП им. И. И. Джанелидзе;
Члены ЛЭК:
Лодягин А.Н., муж., д.м.н. отдел клинической токсикологии, профессор НИИ СП им. И. И. Джанелидзе;
Громов М.И., муж., д.м.н., руководитель отдела эфферентной терапии НИИ СП им. И. И. Джанелидзе;
Крылов К.М., муж., профессор, руководитель ожогового центра НИИ СП им. И. И. Джанелидзе;
Кашанский Ю.Б. д.м.н. ведущий научный сотрудник НИИ СП им. И. И. Джанелидзе;
Гринев М.В. профессор, главный научный сотрудник НИИ СП им. И. И. Джанелидзе;
Вашетко Р.В., муж., д.м.н. руководитель патологоанатомического отделения НИИ СП им. И. И. Джанелидзе.
Голубев В.А., муж., протоиерей, настоятель храма Св.Троицы Спб;
Демко А.Е. к.м.н. зам. гл. врача по хирургии НИИ СП им. И. И. Джанелидзе.


Слушали: Зиновьева Е.В. о разрешении проведения клинической апробации метода лечения ограниченных глубоких ожогов кожи III степени (III степени МКБ10) с использованием биомедицинского клеточного продукта ММСК, суспензия для подкожного внутримышечного введения, доза 5 мл.

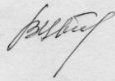
Прилагаемые документы:

1. Протокол клинической апробации «Метод лечения ограниченных глубоких ожогов кожи III степени (III степени МКБ10) с использованием биомедицинского клеточного продукта ММСК, суспензия для подкожного внутримышечного введения, доза 5 мл.»
2. Брошюра исследователя.
3. Проект инструкции по медицинскому применению.
4. Паспорт биомедицинского клеточного продукта ММСК.

После рассмотрения и обсуждения представленных документов председателем ЛЭК при ГБУ СПб НИИ СП имени И.И. Джанелидзе И.А. Вознюком было предложено одобрить рассматриваемое исследование и разрешить проведение клинической апробации на базе ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Результаты голосования:
«За» — единогласно, «воздержался – нет», «против» - нет.

Председатель ЛЭК,
профессор:  И.А.Вознюк

Секретарь ЛЭК
к.э.н.  В.И. Цветкова

Распределение пациентов по группам

Наименование группы	Количество пациентов, чел.
Гель КККП в концентрации 0,05 мл/см ²	10
Гель КККП в концентрации 0,1 мл/см ²	10
Мазь левомеколь	10
Всего	30

Сроки заживления ожоговых ран, на фоне применения геля КККП

Наименование группы	Сроки заживления, сут
Гель КККП в концентрации 0,05 мл/см ²	5,2 ± 1,5 *
Гель КККП в концентрации 0,1 мл/см ²	4,8 ± 1,2 *
Мазь левомеколь	10,1 ± 2,7
* – достоверно (p<0,01) по сравнению с использованием мази левомеколь	

Наблюдение 3: Пострадавший А., 43 лет. Ожог горячей жидкостью 8%/II-IIIa степени верхних конечностей, туловища



Наблюдение 4. Пострадавший Б., 27 лет. Ожог горячей жидкостью 5%/II-IIIa степени верхней конечности, туловища

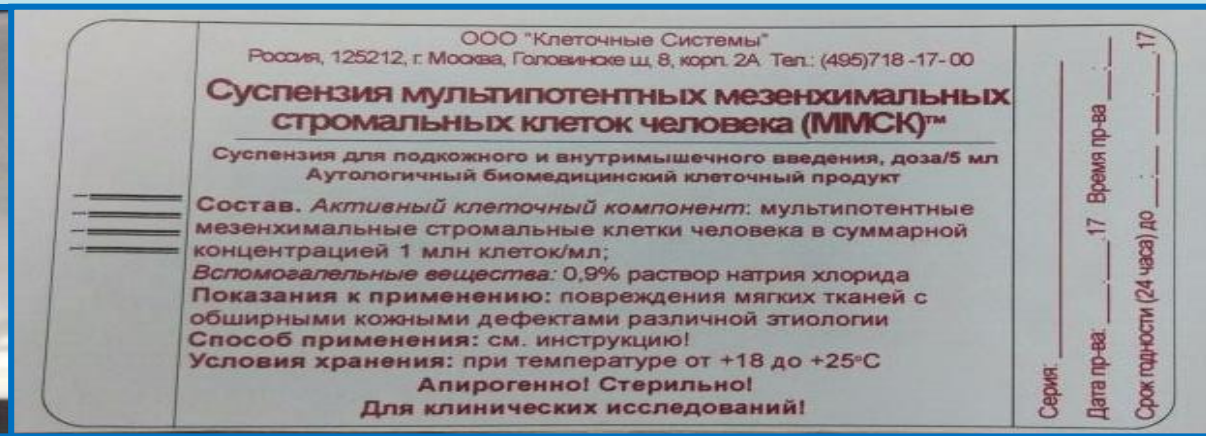
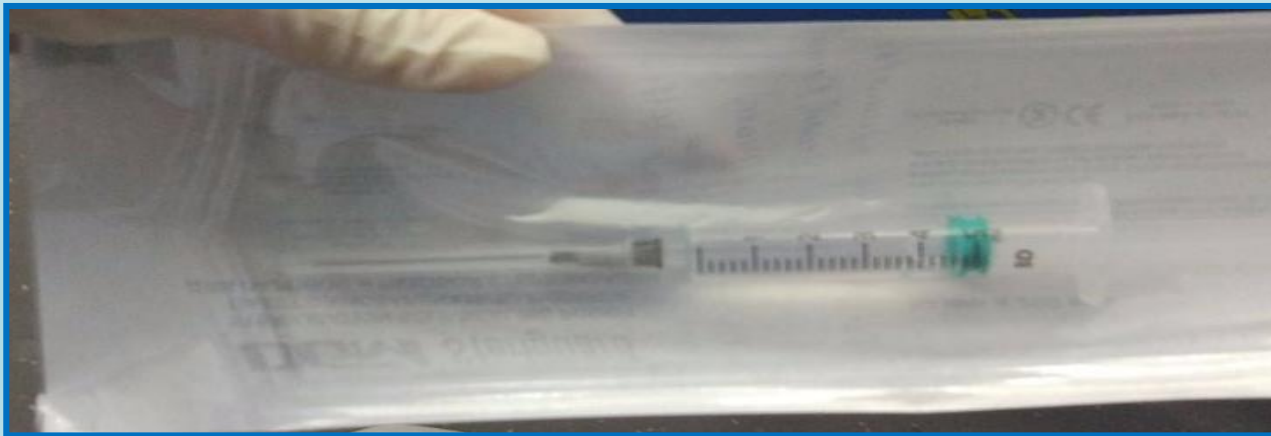


Клиническое применение суспензии мезенхимальных стволовых клеток

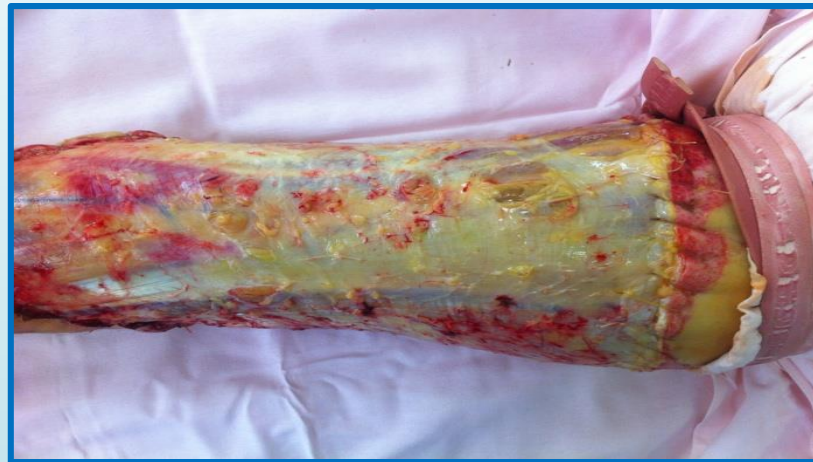
Суспензия мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека (содержимое шприца – 5 мл) вводится подкожно и/или внутримышечно по периметру раны, на глубину раневого дефекта. Инъекции на равном расстоянии друг от друга, дробно, в дозе от 0,25 мл до 0,5 мл суспензии на 1 см периметра раны.

➤ Курс - двукратное введение, первое - в первые 5 суток после ожога; второе – через сутки после первого, последовательно инфильтрируя все слои;

➤ Для предотвращения неравномерного распределения клеточного компонента в препарате в результате оседания, перед каждой инъекцией суспензию перемешивают в шприце путем 3-х качательных движений с амплитудой 30-45°



**Пострадавший Г., 49 лет, ожог пламенем 6%(5,5%) / IIIa-б ст.
правого бедра, голени, в т.ч. коленного сустава от 28.05.17**



Пострадавший А-в Д.В., 34 года, ожог пламенем 78%(67%) / IIIa-б ст. головы, туловища, конечностей, ингаляционное поражение 1 ст., ожоговый шок 3 ст. от 20.05.17

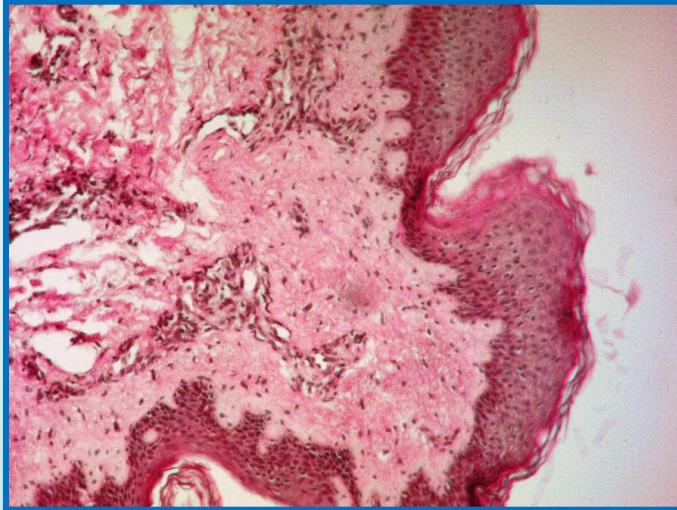


Зиновьев Е.В., Крайнюков П.Е., Вагнер Д.О. и соавт. Клиническая оценка эффективности применения мезенхимальных стволовых клеток при термических ожогах // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2018. - Т. 13. - №4. - С. 62-67

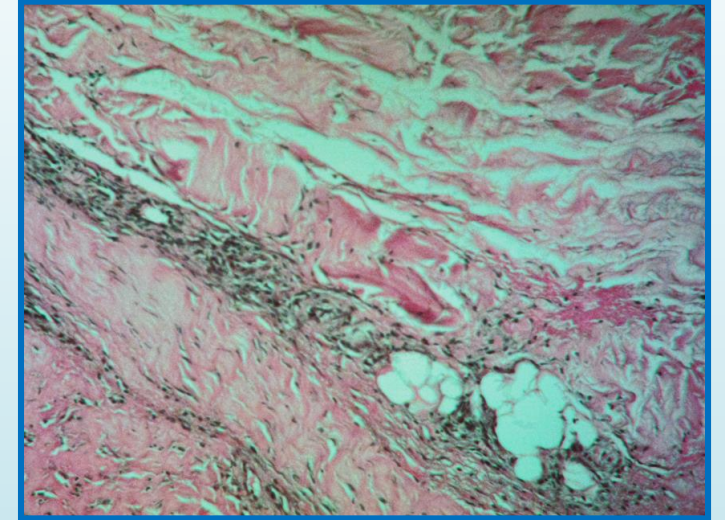
Пострадавший М-в А.В., 46 лет, ожог пламенем 36%(16%) / IIIa-б ст. головы, шеи, туловища, верхних конечностей, ожоговый шок 3 ст., клиническая смерть от 13.06.17



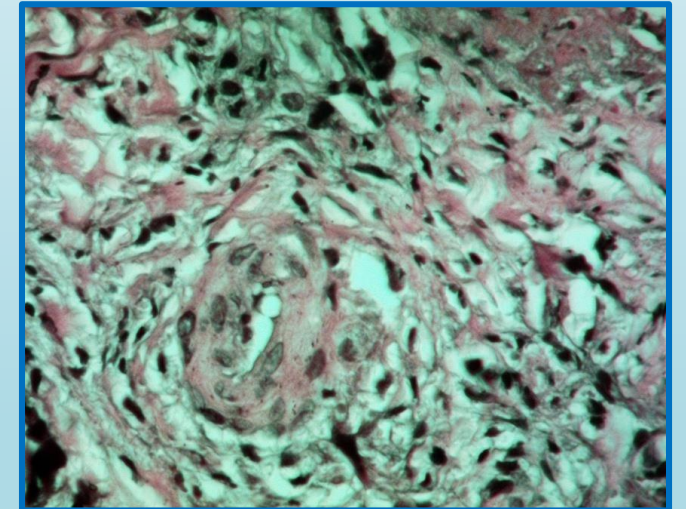
Гистологические исследования



Окраска гематоксилин-эозин,
увеличение x 100



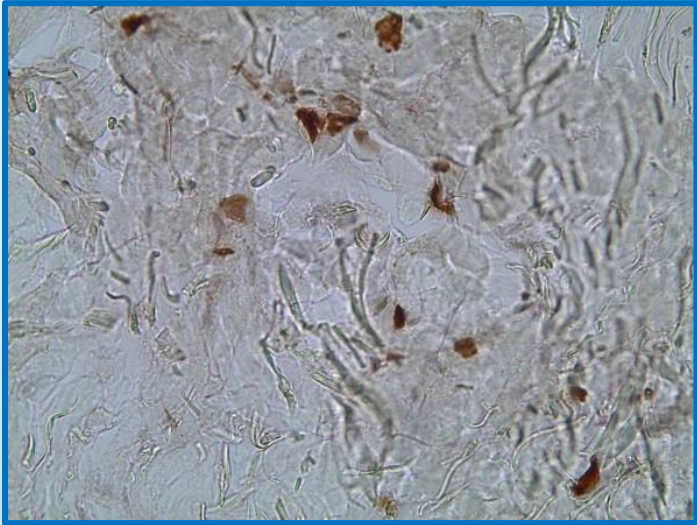
Окраска гематоксилин-эозин,
увеличение x 400



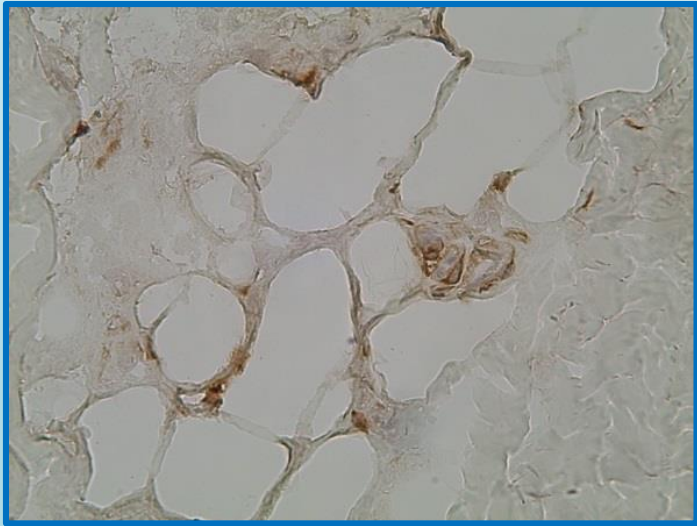
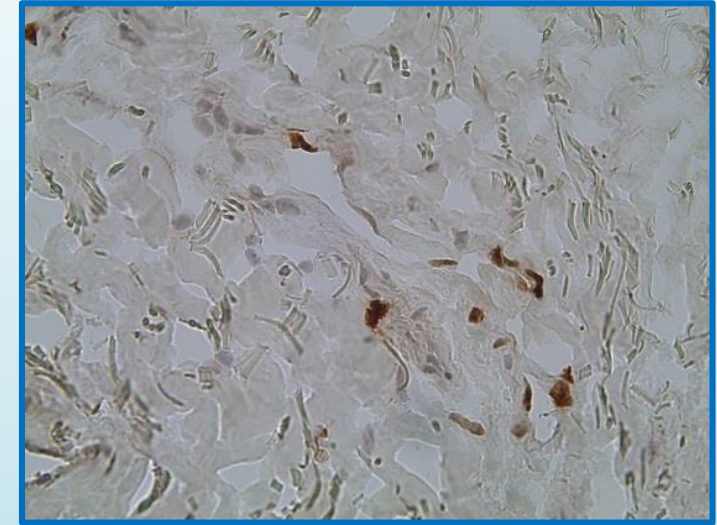
Пострадавший А-в Д.В., 34 года

Пострадавший Г-н В.Н., 49 лет

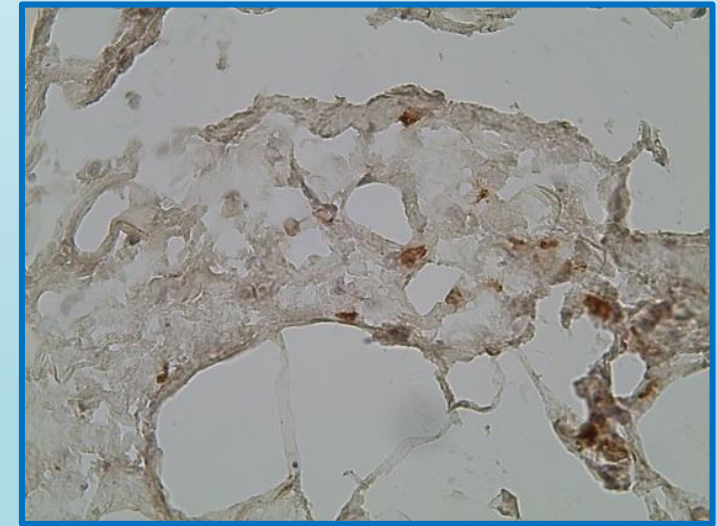
Гистохимическая оценка экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза



Экспрессия Ki 67 клетками
кожного трансплантата,
ИГХ с антителами к Ki 67



Экспрессия bcl-2 клетками
кожного трансплантата,
ИГХ с антителами к bcl-2



Пострадавший А-в Д.В., 34 года

Пострадавший Г-н В.Н., 49 лет

Оценка микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии после трансплантации МСК

Область исследования		Средний уровень перфузии	δ	Коэффициент вариации
Зона трансплантации	Мезенхимальные клетки	<u>9,17</u>	0,68	7,39%
	Центр трансплантата	5,15	0,32	5,61%
	Периферия трансплантата	4,26	0,28	6,64%
Здоровый симметричный участок кожи		4,24	0,55	13,00%

Темы НИР кафедры патологической физиологии и НИЛ (военной хирургии)

№ п/п	Библиографическое описание рукописи	Срок проведения	Результаты
1.	Патофизиологическое обоснование возможности и целесообразности разработки ранозаживляющих средств на основе модифицированных редкосшитых акриловых полимеров VMA 03.05.06.1214/0064 Шифр «Карбопол»	01.2012-07.2014	Разработаны и предложены к практическому применению на этапах эвакуации принципиально новый класс ранозаживляющих средств - ранозаживляющие гели на основе редкосшитых акриловых полимеров (карбополов), модифицированных электрически частотно-модулированным сигналом, с антисептиками и стимуляторами регенерации, в т.ч. с нанобиокомпонентами комплексом фуллеренов C60. Получен патент РФ на изобретение, подготовлен проект методических рекомендаций.
2.	Патогенетическое обоснование возможности и целесообразности разработки раневых покрытий для лечения ран и ожогов на основе гидрогеля гиалуроновой кислоты и пептидного комплекса (заключительный) VMA.03.05.06.1517/0078 Шифр «Пленка»	01.2015-01.2017	Обоснована целесообразность разработки принципиально новых образцов ранозаживляющих средств (изделий медицинского назначения, раневых покрытий) на основе гиалуроновой кислоты, высокоэффективных для оказания медицинской помощи военнослужащим на этапах медицинской эвакуации. Получен патент РФ на изобретение, подготовлен проект методических рекомендаций.
3.	Разработка и апробация метода лечения ран и ожогов с использованием полимерных нанобиокомпозитов и мезенхимальных стволовых клеток VMA.03.12.01.1820/0033 Шифр «Покрытие-2»	01.2018-12.2018	Оценка методик производства и свойств природных полимеров, пригодных для культивирования стволовых клеток. Углубленное ультраструктурное исследование способности образцов природных полимеров являться трехмерными носителями для живых клеток. Экспериментальные исследования на мелких лабораторных животных, разработка способа применения образцов покрытий - скаффолдов. Получен патент РФ на изобретение.
4.	Разработка и апробация патогенетически обоснованных методов лечения ран, причиненных укусами собак VMA.03.12.01.1820/0035 Шифр «Укус»	01.2015-04.2020	Проводится ретроспективный анализ результатов оказания медицинской помощи пострадавшим от укусов собак, выявляются основные причины неудовлетворительных результатов лечения пациентов с укушенными ранами с учётом особенностей течения раневого процесса. Проводятся экспериментальные исследования на мелких лабораторных животных по оценке эффективности ранозаживляющих средств, пригодных для использования в этих условиях. Работы ведутся в рамках календарного плана НИР



Биомедицинские клеточные продукты в комбустиологии

д.м.н., проф. Зиновьев Е.В.

Руководитель отдела термических поражений ГБУ “Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе”

Старший научный сотрудник НИЛ (военной хирургии) НИЦ ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова”

Заведующий НИЛ (экспериментальной хирургии) НИЦ ФГБВОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет”

Санкт-Петербург – Анапа, 18.09.19