

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

старшего научного сотрудника онкологического отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Коваленко Юрия Алексеевича на диссертационную работу Северинова Дмитрия Андреевича на тему «Экспериментальное обоснование применения местных кровоостанавливающих средств на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с добавлением транексамовой кислоты при повреждениях печени», представленную в диссертационный совет Д 208.039.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

### **Актуальность темы исследования**

Тема работы является актуальной. При проведении оперативных вмешательств (как плановых, так и экстренных) на паренхиматозных органах брюшной полости зачастую развивается кровотечение, что приводит к нежелательной интраоперационной кровопотере. При травме живота частота повреждения этих органов составляет 32%. В ряде случаев послеоперационная летальность может достигать 15-35%. Важным этапом хирургических манипуляций паренхиматозных органах является эффективный гемостаз. Следует отметить, что выбор варианта хирургического гемостаза в экстренной хирургии определяется степенью повреждения печени по классификации Moore. В современной хирургии

практическому специалисту доступно значительное количество методик остановки кровотечения. Среди них можно выделить традиционные (используемые на протяжении длительного периода времени, имеющие свою историю и не требующие специального оборудования и/или обучения врача-специалиста, например, наложение П-образных швов, тампонирование сальником зоны кровотечения и пр.) и инновационные (методики, как правило, доступные региональным и федеральным клиникам ввиду необходимости наличия высокотехнологичного дорогостоящего специализированного оборудования).

Помимо перечисленных интраоперационных способов остановки кровотечения можно выделить альтернативные варианты (комбинированные), основанные на применения аппликационных кровоостанавливающих средств (губок, пластин, гелей и пр.), выполненных из полимерных материалов. Для усиления кровоостанавливающего эффекта указанных средств медицинского назначения в их состав вводят различные лекарственные препараты системного действия, оказывающие влияние на систему гемостаза.

Таким образом, следует признать высокую практическую значимость и своевременность выбранной темы для диссертационного исследования Д.А. Северинова.

#### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы**

Диссертационная работа выполнена на достаточном материале, полученном в ходе экспериментального исследования 80 исследований крови доноров-добровольцев, 70 лабораторных крысах, 30 кроликах. В работе четко сформулирована цель и логично определены задачи для ее реализации, представлены научная новизна (подтвержденная патентами на изобретение), практическая значимость и характеристика диссертационной работы. Методы исследования, применяемые в работе, соответствуют поставленным задачам. Вышеизложенные аспекты обуславливают обоснованность и

достоверность полученных результатов исследования. Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования достоверны, логично обоснованы, обладают научным и практическим значением.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Согласно материалам работы, автором разработаны способы оценки эффективности местных кровоостанавливающих средств в эксперименте *in vitro*. Также тщательно проработан алгоритм тестирования местных кровоостанавливающих средств. Применена интегральная оценка полученных результатов, позволяющая определить перспективный образец среди экспериментальных групп.

В ходе исследований выявлены особенности реакции макроорганизма (оценивались морфологические и морфометрические показатели, также выполнялась и контрольно-диагностическая лапароскопия, лабораторные анализы такие как общий и биохимический анализ крови, коагулограмма) животного на имплантацию кровоостанавливающего материала после нанесения стандартизированной травмы печени лапароскопическим способом на разных сроках в послеоперационном периоде.

#### **Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования**

Проведенное исследование выявило позитивное влияние транексамовой кислоты на гемостатическую активность местных кровоостанавливающих средств, которое проявляется уменьшением времени кровотечения и объема кровопотери. А также данные экспериментальные образцы не вызывают выраженной реакции организма лабораторных животных, что позволяет рекомендовать их для дальнейшего тестирования и рассмотрения возможности доклинических испытаний в сертифицированных лабораториях.

Разработаны и внедрены в научную деятельность лабораторий элементы оценки эффективности местных кровоостанавливающих средств в эксперименте *in vitro*. Рациональность использования последних

подтверждает высокая чувствительность методик, которая позволяет уменьшить количество используемых в эксперименте животных, выбрать перспективный образец на стадии эксперимента *in vitro*, а не *in vivo*.

Также перспективным является использование разработанного автором способа моделирования раны печени при оценке реакции тканей организма лабораторного животного на местные кровоостанавливающие средства в хроническом эксперименте. Результаты работы могут быть использованы в экспериментальной практике лабораторий и научно-исследовательских университетов, занимающихся разработкой изделий медицинского назначения, а также в учебном процессе медицинских ВУЗов.

#### **Личный вклад автора**

Автор участвовал во всех этапах диссертационного исследования, планировании научной работы, наборе экспериментальных данных, систематизации полученных данных, их статистической обработке и интерпретации. Автором проведен анализ научной литературы по теме исследования, самостоятельно написаны и оформлены рукопись диссертации, публикации по выполненной работе.

#### **Содержание и оформление диссертационной работы**

Диссертация Северинова Дмитрия Андреевича написана в классическом стиле, и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 135 страницах машинописного текста, содержит 8 таблиц и 39 рисунков. Список литературы включает 132 источника, из них 88 – российских и 44 – зарубежных.

Во введении представлена актуальность диссертационного исследования, дана оценка степени разработанности темы, пути реализации результатов работы. В то же время обращает на себя внимание, что во введении вместо фамилии авторов указаны ссылки в виде нумерации.

Обзор литературы освещает современное состояние проблемы и отражает актуальность проведенного исследования. Глава содержит подробный анализ публикаций, отражающих состояние исследуемой проблемы на сегодняшний день. Обзор литературы представлен с позиции критического анализа и авторского суждения по существу изучаемой проблемы. Описаны аспекты современного подхода к ведению тяжелых пациентов с сочетанной травмой, особенности экспериментальных исследований местных гемостатиков, отмечены наиболее значимые отечественные и зарубежные исследования, посвященные данной тематике. Глава написана хорошим литературным языком. Однако в главе не представлены литературные данные использования МКС в плановой гепатобилиарной хирургии, в частности при резекциях печени различного объема.

В главе «Материалы и методы» на высоком уровне представлен дизайн исследования. Рассматриваются методы оценки физико-механических, химических свойств образцов, эффективность и оценка реакции тканей организма на МКС. Четко описаны этапы проведенного экспериментального исследования (*in vitro* и *in vivo*), включающего 4 серии, от 3 до 7 групп в каждой. Подробно и корректно обработан достаточно большой массив экспериментальных данных с помощью корректных статистических методов. Однако 3 серия исследования, в которой оценивается эффективность натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, представлена небольшой выборкой, по 10 крыс в каждой из групп.

Третья глава представляет собой анализ результатов собственных исследований. В эксперименте *in vitro* выявлено, что образцы на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы не уступают по эффективности использующимся в клинической практике зарубежным аналогам. Это подтверждается результатами, полученными в ходе выполнения 3 и 4 серий эксперимента («острый» и хронический опыт *in vivo*). Проведен сравнительный анализ вышеперечисленных показателей в группах

исследования в зависимости от сроков после нанесения травмы печени. Отмечено отсутствие существенного влияния образцов на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с добавлением транексамовой кислоты на показатели общего и биохимического анализа крови, коагулограммы.

В заключении автор проводит обсуждение полученных результатов в сопоставлении с имеющимися данными литературы по изучаемой теме.

Диссертационное исследование содержит 4 вывода, соответствующие поставленным задачам и отражающие полученные результаты. Все выводы обоснованы, логичны и достаточно полно отражают результаты проведенной автором работы. Практические рекомендации нареканий не вызывают.

**Полнота изложения основных результатов диссертационного  
исследования в научной печати и соответствие содержания  
автореферата основным идеям и выводам диссертации**

Основные положения диссертационного исследования опубликованы в 34 печатных работах, из них 12 публикаций – научные статьи из рецензируемых журналов, определенных перечнем ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Результаты, представленные в диссертационном исследовании, были доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях и конгрессах. Содержание автореферата полностью соответствует положениям и выводам, изложенными в диссертации. Замечаний по оформлению автореферата нет.

**Вопросы и замечания**

В ходе изучения диссертации возникли следующие вопросы:

1. Почему Вы называете объем кровопотери «массой» и как Вы его измеряли и оценивали время кровотечения во время операции в остром опыте *in vivo*?
2. 3 серия исследования, посвящена оценке эффективности гемостатика, представлена небольшой выборкой ( $n=10$  в каждой группе сравнения). Как Вы считаете, этого числа достаточно для оценки результата

экспериментального исследования, чтобы в дальнейшем проводить III фазу исследования?

3. По Вашему мнению, эффективность натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы выше имеющихся отечественных и зарубежных аналогов за счет действия транексамовой кислоты как фибринолитического препарата? Но в ряде исследований было показано, что активация фибринолиза может привести к коагулопатии, и соответственно, к усилению кровотечения. Что Вы думаете по этому поводу?

Изложены основные направления хирургического гемостаза при травмах печени, описаны стратегия и тактики при различных видах повреждений.

### **Заключение**

Диссертация Северинова Дмитрия Андреевича на тему «Экспериментальное обоснование применения местных кровоостанавливающих средств на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с добавлением транексамовой кислоты при повреждениях печени» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17. – хирургия, выполненная на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи хирургии – разработка новых гемостатиков при повреждениях печени, за счет включения в состав местного кровоостанавливающего средства транексамовой кислоты. Диссертация соответствует специальности 14.01.17 – хирургия, выполнена на высоком методическом уровне и высоко значима для науки и практической медицины.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, выводов и рекомендаций

диссертационная работа Северинова Дмитрия Андреевича полностью отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата 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, N 40, ст. 5074; 2016, N 18, ст. 2629; N 32, ст. 5125; 2017, N 23, ст. 3347; 2018, N 41, ст. 6260), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Северинов Дмитрий Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

Официальный оппонент:

старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России,

доктор медицинских наук

Юрий Алексеевич Коваленко

(шифр специальности: 14.01.17 – хирургия)

117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27,

тел.: +7 (499) 236-90-80;

e-mail: [vishnevskogo@ixv.ru](mailto:vishnevskogo@ixv.ru)

Дата: «03» 06 2021 г.

Подпись доктора медицинских наук Ю.А. Коваленко заверяю.

Начальник отдела кадров

ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского»

Минздрава России

Наталья Александровна Троханова

