

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, доцента Сигуа Бадри Валериевича 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 к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – Хирургия.

### **Актуальность темы исследования**

Одним из краеугольных камней современной гепатохирургии, помимо холестаза, является гемостаз. И если с теоретической точки зрения гемостаз является понятием абсолютным, как факт остановки кровотечения, то на практике – это далеко не так. Именно в связи с этим в современной литературе появилось большое количество синонимичальных терминов, обозначающих неустойчивый гемостаз. Хотя по сути, это своего рода этимологический казус. Именно поэтому создание местных кровоостанавливающих средств обладающих высокой эффективностью при оперативных вмешательствах на паренхиматозных органах брюшной полости является актуальной проблемой современной хирургии.

Следует отметить, что именно оперативные вмешательства на печени относят к наиболее сложным вопросам хирургии поскольку от достижения устойчивого гемостаза, напрямую зависит жизнь пациентов. Необходимо признать, что имеющиеся способы остановки кровотечений, такие как наложение гемостатических швов, электрокоагуляция, спрей-коагуляция можно отнести к довольно травматичным. В свою очередь, применение аппликационных губчатых гемостатических материалов (бесшовный способ локального гемостаза) дополнительно не травмирует поврежденные органы при остановке кровотечения. Это является одним из важных преимуществ применения локальных полимерных кровоостанавливающих средств.

Таким образом, разработка малотравматичных методов остановки кровотечения, экспериментальная апробация и внедрение в клиническую

практику новых эффективных биологически инертных и деградируемых кровоостанавливающих средств с целью остановки кровотечения при травмах паренхиматозных органов брюшной полости, а также уменьшение выраженности спаечного процесса брюшной полости в месте их имплантации является важной задачей современной абдоминальной хирургии, решению которой посвящена представленная диссертационная работа.

### **Научная новизна исследования**

На основании проведенного исследования, автором изучены различные свойства местных кровоостанавливающих средств на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с добавлением транексамовой кислоты в сравнении с уже используемыми в хирургической практике аналогами. Помимо этого, Севериновым Д.А. разработаны и апробированы в эксперименте способы оценки кровоостанавливающей активности тестируемых средств (локальных гемостатиков). Полученные данные позволили выявить наиболее эффективный образец среди исследуемых.

Впервые разработаны и апробированы в эксперименте новые образцы местных кровоостанавливающих средств на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с добавлением транексамовой кислоты, преимущество применения которых заключается не только в эффективной остановке кровотечения, но и в отсутствии выраженного влияния на окружающие ткани, систему свертывания крови и характеризуется достаточным сроком биodeградации, значительной скоростью регенерации тканей печени в области травмы.

Впервые в сравнительном аспекте изучены их физико механические, химические и манипуляционные свойства, а также разработаны два способа оценки эффективности местных кровоостанавливающих средств в эксперименте *in vitro*: «Способ сравнительного исследования эффективности локальных кровоостанавливающих средств в эксперименте *in vitro*» №

2709517 от 18.12.2019 г. и «Способ сравнительного изучения влияния хирургических материалов на процесс образования сгустка крови *in vitro*» № 2700165 от 13.09.2019 г. В условиях эксперимента *in vivo* (в «остром» опыте) изучена гемостатическая активность местных кровоостанавливающих средств на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с добавлением транексамовой кислоты и имеющих аналоги, а в хроническом опыте *in vivo* изучена реакция паренхимы печени на их имплантацию по результатам исследования показателей общего клинического анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы и концентрации гидроксипролина в сыворотке крови, выполнения контрольно-диагностической лапароскопии. Для оптимизации техники забора крови у лабораторных животных и стандартизации наносимой травмы были разработаны «Способ катетеризации наружной яремной вены для забора венозной крови у кроликов в хроническом эксперименте» (патент РФ № 2742858, 11.02.2021 г.), «Способ лапароскопического моделирования рваной раны печени у лабораторных животных для исследования гемостатических материалов» (заявка на Евразийский патент № 202000200/25 от 23.07.2020 г.).

В работе доказана эффективность применения местных кровоостанавливающих средств на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с добавлением транексамовой кислоты при повреждениях печени в эксперименте *in vivo*. Отмечается отсутствие выраженного влияния данной группы материалов на окружающие ткани, систему свертывания крови в целом, значительная скорость регенерации тканей в области травмы и имплантации материала.

### **Достоверность и обоснованность полученных результатов**

Достоверность и обоснованность полученных автором результатов не вызывает сомнений. Достоверность работы обусловлена достаточным объемом исследований: четыре серии экспериментов, которые выполнены на

крови доноров-добровольцев (80 исследований), лабораторных крысах (70 животных), кроликах (30 животных).

Статистическая обработка первичных данных включала непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни, критерий сопряженности Пирсона ( $\chi^2$ ).

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

Согласно результатам диссертационного исследования Северинова Д.А. в эксперименте *in vivo* установлено, что введение транексамовой кислоты в состав локального гемостатика снижает объем кровопотери у лабораторных животных и уменьшает продолжительность времени кровотечения.

Разработанные методики оценки эффективности кровоостанавливающих средств позволяют избежать использования неоправданно высокого количества лабораторных животных в эксперименте, а также выбрать наиболее перспективные материалы для дальнейшего тестирования. Следует отдельно отметить способ забора венозной крови у кроликов, разработанный автором, который отличается технической простотой и позволяет в течение длительного периода времени осуществлять забор необходимого объема венозной крови.

Полученные результаты диссертационного исследования (изменения значений показателей биохимического и общего анализов крови после травмы печени на разных сроках, динамика значений показателей коагулограммы, макроскопическая картина брюшной полости, морфологические и морфометрические данные) могут быть использованы в лекционном материале для обучающихся медицинских ВУЗов. Также результаты работы могут послужить обоснованием дальнейшей разработки и выпуска малых партий местных кровоостанавливающих средств на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с добавлением транексамовой кислоты на базе лаборатории компании, занимающейся производством изделий медицинского назначения.

## **Содержание работы, ее завершенность и оформление**

Диссертационная работа Северинова Д.А. изложена на 135 страницах машинописного текста, имеет традиционный стиль изложения, включают такие разделы как введение, обзор литературы и результаты собственных исследований. Иллюстративный материал представлен 39 рисунками и 8 таблицами. Список литературы включает 132 источника: 88 – отечественных и 44 – работы иностранных авторов.

Введение включает в себя такие подразделы как научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, автором четко обозначены основные положения, выносимые на защиту, подробно описана степень разработанности изучаемой проблемы. Также в данном разделе представлены грамотно сформулированные цель и задачи исследования.

В первой главе, которая представляет собой обзор литературных источников российских и зарубежных авторов, перечислены наиболее часто встречающиеся клинические ситуации в случае повреждений печени, а также – тактика хирурга, применимая к каждой отдельно взятой ситуации. Примечательно, что автор выделяет отдельную подглаву, описывающую место местных кровоостанавливающих средств в хирургии паренхиматозных органов. Отдельно рассмотрены (в специальных подглавах) составные компоненты тестируемых автором образцов (натрий-карбоксиметилцеллюлоза и транексамовая кислота), перспективы и возможности их использования в хирургии, а также недостатки указанных веществ.

Во второй главе (материалы и методы) достаточно подробно изложены основные этапы исследования и методики исследования. Следует отметить запатентованные методики, разработанные автором, которых насчитывается 3, две из которых (способы оценки эффективности губчатых гемостатических материалов: «Способ сравнительного исследования эффективности локальных кровоостанавливающих средств в эксперименте *in vitro*» патент

№ 2709517 от 18.12.2019 г., «Способ сравнительного изучения влияния хирургических материалов на процесс образования сгустка крови *in vitro*» № 2700165 от 13.09.2019 г.) имеют наиболее важное значение и ценны в качестве методов выбора локальных гемостатиков для дальнейшего их тестирования в эксперименте *in vivo*.

В случае описания методов исследования четвертой серии животных стоит отметить, значительный объем лабораторных диагностических тестов, которые проводились с биологическими жидкостями животных, что приближает данную работу к клиническим реалиям.

Третья глава диссертации (результаты собственных исследований) является наиболее значимой. В данной главе автор приводит результаты экспериментальных исследований в порядке, указанном в дизайне работы. Последовательно, практически на всех этапах работы автором подтверждается выдвинутая гипотеза, описанная во введении, относительно эффективности введения в состав местного кровоостанавливающего средства такого вещества, как транексамовая кислота. Полученные данные также позволяют судить о перспективности дальнейшего исследования местных кровоостанавливающих средств на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с добавлением транексамовой кислоты. Иллюстративный материал, представленный рисунками (диаграммы) и таблицами, можно считать достаточным.

В заключении подведены итоги выполненной работы. Выводы и практические рекомендации вытекают из данных, полученных в результате исследования, являются обоснованными, соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации соотнесены с полученными данными и логично вытекают из них.

Основные положения и результаты диссертационного исследования достаточно полно отражены в печатных работах. По материалам диссертации опубликовано 34 печатных работы, в том числе 12 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных

ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Автореферат диссертации представляет собой краткое изложение наиболее важных и существенных результатов диссертационного исследования и написан с соблюдением требований ГОСТ.

Принципиальных замечаний к представленному диссертационному исследованию и автореферату нет. Присутствующие на страницах диссертации отдельные опечатки и стилистические ошибки не влияют на общую положительную оценку работы. Однако к автору появились и требуют уточнения следующие вопросы:

1. Изучали ли Вы влияние местных кровоостанавливающих средств на основе Na-КМЦ с добавлением транексамовой кислоты на холестаз?
2. Какой предполагаемый механизм снижения концентрации кальция в крови при использовании местных кровоостанавливающих средств на основе Na-КМЦ с добавлением транексамовой кислоты в эксперименте *in vitro*?
3. С Вашей точки зрения местные кровоостанавливающие средства на основе Na-КМЦ с добавлением транексамовой кислоты должны использоваться в рамках комбинированного гемостаза или могут использоваться самостоятельно?

### **Заключение**

Диссертационное исследование Северинова Дмитрия Андреевича на тему «Экспериментальное обоснование применения местных кровоостанавливающих средств на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с добавлением транексамовой кислоты при повреждениях печени», представленное к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – Хирургия, является законченной научной квалификационной работой, содержащей

решение важной научно-практической задачи – разработка гемостатических средств на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с добавлением транексамовой кислоты, используемых для остановки кровотечения при повреждениях печени.

Диссертационная работа Северинова Дмитрия Андреевича по актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и научно-практической значимости результатов полностью соответствует критериям, предъявляемым ВАК при Минобрнауки России к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, в соответствии с п.9 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденным 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), а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.17 – Хирургия.

Официальный оппонент:

профессор кафедры факультетской

хирургии им. И.И. Грекова

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,

доктор медицинских наук (14.01.17 - Хирургия),

доцент

Бадри Валериевич Сигуа

Подпись д.м.н., профессора Сигуа В.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО СЗГМУ

им. И.И. Мечникова Минздрава России

д.м.н., доцент

Н.В. Бакулина

« 20 » мая 2021 г.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, улица Кирочная, дом 41.

Эл. почта: dr.sigua@gmail.com

Тел.: +7 (812) 303-50-00