

**ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

заведующего отделением абдоминальной хирургии федерального
государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктора медицинских наук Маркова Павла Викторовича
на диссертацию Лаптиёвой Анастасии Юрьевны на тему:
«Пострезекционная регенерация печени при интраоперационных
внутрипеченочном и внутрибрюшинном введениях цианокобаламина
и адеметионина (экспериментальное исследование)», представленную
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.9. Хирургия

Актуальность темы исследования. В настоящее время успешное развитие современной хирургической гепатологии связано с совершенствованием оперативных вмешательств, а также достижениями в области высоких технологий. После резекции печени послеоперационные осложнения встречаются в среднем в 27-35% случаев, а летальность составляет по данным разных авторов 4-15%. Снижение послеоперационной летальности при резекциях печени, прежде всего, связано с оптимальным выбором объема оперативного вмешательства с учетом функциональных возможностей печени, оценкой обширности и характера поражения печени, общим статусом больного, рациональным послеоперационным ведением пациентов, и зависит от риска развития послеоперационной печеночной недостаточности.

В связи с этим, поставленная автором цель исследования, направленная на повышение пострезекционной регенерации печени, является актуальной.

Научная новизна исследования и полученных результатов, их достоверность. В ходе выполнения научного исследования автором разработаны способы стимуляции пострезекционной регенерации печени, основанные на интраоперационном внутрипеченочном и внутрибрюшинном введении цианокобаламина и адеметионина и устройство для их осуществления. Новизна разработки подтверждена патентами РФ на изобретение (патент RU 2720451, RU 2023129221), полезную модель (патент RU 2022104143), свидетельством о государственной регистрации базы данных. Автором определены оптимальные характеристики для реализации разработанного способа. Изучена эффективность его применения на основании данных объективных, лабораторных и морфологических показателей, которая показала ускорение восстановления исходной массы печени, купирования синдромов печеночной недостаточности. На основании полученных данных доказано, что применение после резекции печени

внутрипеченочного введения цианокобаламина приводит к снижению показателей цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности, повышению экспрессии TGF- β 1 и IL-1 β , росту пролиферативной активности гепатоцитов в 3,84 раза, восстановлению исходной массы печени после резекции к 14-м суткам на 13,4% больше, в сравнении с внутрипеченочным введением 0,9% раствора NaCl ($p < 0,05$); показано, что внутрипеченочное введение цианокобаламина дополненное внутрибрюшинным введением адеметионина способствует нормализации биохимических показателей, восстановлению исходной массы печени после резекции к 14-м суткам на 8,67% больше, в сравнении внутрибрюшинным введением обоих препаратов ($p < 0,05$).

Достоверность полученных результатов обоснована грамотно составленным дизайном и достаточным объемом исследования. Автором применены современные методы статистической обработки.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертационная работа представляет собой проспективное рандомизированное исследование, выполненное на 192 крысах линии Wistar в трех блоках исследования. В I блоке исследования изучали влияние внутрибрюшинного введения адеметионина и цианокобаламина на пострезекционную регенерацию печени. В 1-й контрольной группе стимуляцию пролиферации гепатоцитов не осуществляли; во 2-й контрольной – после резекции печени вводили адеметионин внутрибрюшинно в объеме 1 мл; в опытной – цианокобаламин 1 мл. Во II блоке исследования изучали влияние интраоперационного внутрипеченочного введения препаратов на пострезекционную регенерацию печени. В 1-й контрольной группе в сохраненные доли печени интраоперационно внутрипеченочно вводили 0,9% раствор NaCl в объеме 1 мл; во 2-й контрольной – адеметионин; в опытной - цианокобаламин. В III блоке исследования изучали комбинированное применение адеметионина и цианокобаламина и их влияние на пострезекционную регенерацию печени. В контрольной группе адеметионин (0,5 мл) и цианокобаламин (0,5 мл) вводили внутрибрюшинно, в опытной - внутрипеченочное введение цианокобаламина (0,5 мл) дополняли внутрибрюшинным введением адеметионина (0,5 мл). Животных выводили из эксперимента на 1-е, 5-е, 7-е и 14-е сутки после резекции печени, выполняли гепатэктомия, проводили забор крови и материала для исследования. Изучение эффективности разработанного метода проводили на основании анализа результатов объективных, лабораторных (биохимических, иммуноферментных), морфологических (гистологических, иммуногистохимических) и статистических методов.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечивается и подтверждается корректной постановкой цели и задач исследования и обоснованным

применением современных методов их решения, анализом широкого круга литературных источников отечественных и зарубежных авторов, использованием современных лабораторных и морфологических методов исследования, качественной статистической обработкой полученных результатов.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования. В ходе выполнения диссертационного исследования диссертантом разработаны способы повышения пострезекционной регенерации печени интраоперационными внутripеченочным и внутpибрюшинным введениями цианокобаламина и адеметионина в эксперименте. Определены медико-технические характеристики и разработано устройство, позволяющее реализовать предложенные способы, стандартизировать проведение метода. Доказана эффективность применения внутripеченочного введения цианокобаламина и внутripеченочного введения цианокобаламина с дополнительным внутpибрюшинным введением адеметионина с целью повышения пострезекционной регенерации печени. Обоснована безопасность применения разработанных способов на основании данных морфологических методов исследования.

Оценка содержания диссертации. Диссертация написана в классическом стиле, включает введение и 5 глав. Представленные во введении цель и задачи исследования четко сформулированы. Проведенные эксперименты соответствуют международным этическим нормам, законодательству Российской Федерации, одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко «Минздрава России».

В первой главе представлен обзор литературы и в ней отражено современное состояние изучаемой проблемы, в частности, проведен анализ заболеваемости патологией печени, требующей хирургического лечения, классификаций резекций печени, описаны механизмы репаративной регенерации печени, клиническая картина и диагностика послеоперационной печеночной дисфункции, современные способы стимуляции регенерации печени.

Во второй главе, посвященной описанию материалов и методов исследования, представлены общая характеристика, дизайн, структура и методы проведения экспериментальных исследований. В отдельных разделах подробно описаны техника резекции печени, способы интраоперационного внутripеченочного, внутpибрюшинного и комбинированного введения препаратов. В данной главе также представлена информация о применяемых лекарственных препаратах – адеметионине и цианокобаламине. Данные, представленные в главе, обеспечивают воспроизводимость применяемых биологических моделей, методов воздействия и исследований.

В третьей, четвертой и пятой главах диссертации на основании данных объективных, лабораторных (биохимических, иммуноферментных),

морфологических (гистологических, иммуногистохимических) методов показана эффективность применения внутрибрюшинного (I блок исследования), внутripеченочного (II блок исследования), и комбинированного (III блок исследования) введений цианокобаламина и адеметионина. Описательная часть второй, третьей, четвертой и пятой глав диссертации хорошо иллюстрирована 40 таблицами и 35 рисунками.

Также в работе представлены заключение, выводы и практические рекомендации, список используемой литературы.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам исследования и логично сформулированы на основании полученных результатов.

Практические рекомендации логичны, основаны на проведенных исследованиях, позволяют избежать ошибок при реализации метода. Список литературы включает 158 научных источников, из которых 46 иностранных авторов. Объем диссертации составляет 154 страницы компьютерного текста.

Автореферат отражает содержание диссертации. По теме диссертации опубликованы 10 статей, из них 2 в базах данных Scopus и Web of Science, 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, получены 3 патента РФ и свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Личный вклад автора. Диссертант самостоятельно выполнил обзор современной литературы по теме диссертационного исследования, разработал способы стимуляции пострезекционной регенерации печени, основанные на интраоперационных внутripеченочном и внутрибрюшинном введениях цианокобаламина и адеметионина и устройство для их осуществления, провел исследования по изучению эффективности применения разработанных способов в экспериментальных условиях, обобщил полученные результаты и провел их статистический анализ. Диссертант является соавтором 10 печатных работ по теме исследования, 3 патентов РФ на изобретение и полезную модель, свидетельства о государственной регистрации базы данных. Диссертант представлял результаты исследования на различных международных, всероссийских и региональных конференциях.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней». Диссертационная работа Лаптиёвой Анастасии Юрьевны на тему: «Пострезекционная регенерация печени при интраоперационных внутripеченочном и внутрибрюшинном введениях цианокобаламина и адеметионина (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной хирургии – повышение пострезекционной

регенерации печени. Диссертационная работа по актуальности проблемы, своей теоретической и практической значимости, уровню и новизне решения задач, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. постановления Правительства РФ от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Лаптиёва А.Ю. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Официальный оппонент: заведующий отделением абдоминальной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук

Марков Павел Викторович

Подпись заведующего отделением абдоминальной хирургии
ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ
доктора медицинских наук П.В. Маркова заверяю.

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ
доктор медицинских наук

13 мая 2024г.

Степанова Юлия Александровна



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27
Тел: +7 (499) 236-90-80
Сайт: <https://www.vishnevskogo.ru/>
Электронная почта: vishnevskogo@ixv.ru