

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Горского Виктора Александровича на диссертационную работу Цымбалюка Игоря Юрьевича «Коррекция патобиохимических изменений при васкулярной эксклюзии печени с использованием дихлорацетата натрия (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.17 – хирургия и 03.01.04 – биохимия

Актуальность избранной темы исследования

В современной хирургической гепатологии большое значение придается профилактике кровопотери. Несмотря на существующее многообразие современных хирургических технологий, наиболее простым и доступным, а поэтому и наиболее часто употребляемым способом предупреждения массивного кровотечения, остается превентивная сосудистая изоляция печени. Однако использование техник сосудистого контроля в различных вариантах неизбежно приводит к ишемическим и реперфузионным повреждениям органа с метаболическими нарушениями на системном уровне, в том числе ввиду активации процессов свободнорадикального окисления. При этом ускоренное образование активных форм кислорода приводит к усиленному цитолизу гепатоцитов, зачастую определяя развитие печеночной недостаточности в раннем послеоперационном периоде.

В связи с этим актуальны поиск и применение способов метаболической коррекции, способствующих минимизации последствий ишемически-реперфузионного повреждения при васкулярной эксклюзии печени, уменьшая при этом тканевую гипоксию и подавляя интенсификацию свободнорадикальных процессов в момент восстановления кровотока. С этой целью в диссертационной работе исследовалась гепатопротекторная эффективность дихлорацетата натрия – органической соли, с которой человеческая популяция контактирует постоянно. Механизм его действия, заключающийся в активации ферментных систем клеточного дыхания, обусловил интерес к исследованию его биологических эффектов при профилактике реперфузионного повреждения миокарда, скелетных мышц, а также лактат-ацидоза при циррозе печени, лечении митохондриальных заболеваний, сопровождающихся увеличением концентрации молочной кислоты в крови и др.

Таким образом, исследования Цымбалюка Игоря Юрьевича являются актуальными, так как направлены на разработку и изучение возможностей принципиально нового подхода к коррекции ишемически-реперфузионных нарушений при оперативных вмешательствах на печени, возникающих в условиях ее васкулярной эксклюзии.

В дополнение необходимо отметить, что диссертационная работа Цымбалюка Игоря Юрьевича выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и новизны результатов исследования

Достоверность полученных автором результатов подтверждается достаточно большим количеством исследованных в работе лабораторных животных (крыс) общим числом 292 особи, наличием контрольной группы и групп сравнения, а также обработкой полученных данных с применением специализированного программного обеспечения в соответствии с методами вариационной статистики.

На подготовительном этапе данного экспериментального исследования, включавшем оценку возможности использования различных дозировок и способов введения дихлорацетата натрия с целью метаболической коррекции ишемически-реперфузионных нарушений при васкулярной эксклюзии печени, диссертантом был обоснован выбор оптимальной схемы введения тестируемого вещества, которая использовалась в основной части эксперимента, после чего произведена оценка ее потенциальной токсичности на основании результатов основных биохимических показателей крови лабораторных животных.

Для контроля эффективности коррекции развивающихся нарушений на основном этапе экспериментального исследования применялся комплексный подход, включающий лабораторные биохимические и биофизические, а также расчетные методы оценки.

Исследование включало определение активности классических маркеров цитолитического синдрома, ферментов всех трех линий антирадикальной защиты, а также содержания низкомолекулярных антиоксидантных факторов, изучение интенсивности окислительных процессов и содержания веществ со средней и низкой молекулярными массами, в результате чего были определены ведущие механизмы нарушений в работе отдельных систем регуляции гомеостаза на системном и местном уровнях.

Научная новизна полученных результатов также не вызывает сомнений, так как в работе Цымбалюка Игоря Юрьевича проведена интегральная оценка состояния антиоксидантно-прооксидантной и системы функциональной детоксикации у лабораторных животных, которым проводилась метаболическая коррекция дихлорацетатом натрия реперфузионного повреждения печени при ее васкулярной эксклюзии различной продолжительности.

В рецензируемой работе впервые был разработан и апробирован в экспериментальной практике способ метаболической коррекции

ишемически-реперфузионных нарушений при васкулярной эксклюзии печени, позволяющий добиться увеличения потенциала ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы как на местном, так и на системном уровнях, а также замедления интенсификации свободнорадикальных процессов и снижения уровня эндогенной интоксикации, обладающий максимальной гепатопротекторной эффективностью в условиях 10-15-минутной сосудистой изоляции.

В целом соискатель продемонстрировал в своей работе существенную роль изученных им составляющих системы регуляции гомеостаза, показал особенности их взаимодействия при экспериментальной васкулярной эксклюзии печени различной продолжительности, что расширяет представления о патогенезе развития и течения возникающих при этом ишемически-реперфузионных нарушений. Также показана возможность коррекции метаболических нарушений, возникающих при сосудистой изоляции печени, что расширяет перспективы применения различных ее вариантов в хирургической гепатологии.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Все научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в представленной диссертации, тщательно обоснованы анализом большого экспериментального материала на вполне репрезентативных группах лабораторных животных, что обуславливает вескую доказательность высказываемых положений и четкую аргументацию выводов.

Для решения поставленных задач автором применены адекватные приемы экспериментальной хирургии, а также биохимические и биофизические методы исследования, выполненные с использованием современного лабораторного оборудования. Экспериментально-лабораторный этап исследования основан на достаточном объеме материала, необходимом для получения статистически значимых и достоверных результатов. Данные, полученные при проведении метаболической коррекции патобиохимических изменений, сопровождающих васкулярную эксклюзию печени, сравнивались с таковыми групп сравнения, сопоставимых по продолжительности эпизода сосудистой изоляции, а также возрасту, полу и массе лабораторных животных, но без применения митохондриального цитопротектора – дихлорацетата натрия, а также контрольной группы.

Представленные в работе пять выводов и три практические рекомендации обоснованы, исходят из полученных фактов и в достаточной мере отражают содержание и основные положения диссертации. Все перечисленное дает основание заключить, что полученные в результате

работы данные и сделанные на их основе выводы являются достаточно достоверными и обоснованными.

Научно-практическая значимость полученных результатов исследования

В исследовании на основании полученных данных, расширяющих представления о патогенезе ишемически-реперфузионного синдрома, экспериментально обоснована возможность применения дихлорацетата натрия в качестве метаболического корректора в ходе оперативных вмешательств на печени, требующих проведения ее сосудистой изоляции. На основании результатов диссертационной работы предложен способ снижения гепатоцитолита в условиях частичной сосудистой изоляции печени в эксперименте (получен патент Российской Федерации на изобретение № 2644305).

Полученные автором данные раскрывают перспективы для проведения целенаправленных доклинических исследований возможностей коррекции ишемически-реперфузионных нарушений при превентивной сосудистой изоляции печени, включая разработку схем комбинированной терапии с использованием дихлорацетата натрия и средств антиоксидантной направленности.

Значимость результатов исследования подтверждена внедрением их в практику Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и клиническо-ветеринарного отделения ФГБНУ «НИИ МП», а основных научных положений диссертации – в учебный процесс кафедр хирургии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, а также фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Полученные автором результаты могут найти применение в следующих областях медицины: хирургии, биохимии, трансплантологии, клинической лабораторной диагностике.

Замечания по диссертационной работе

Замечания по работе в основном стилистического свойства: в тексте имеются отдельные неточности, несогласованные и сложные по восприятию предложения. Указанные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и не уменьшают научно-практической значимости проведенного исследования.

Степень завершенности и качество оформления диссертации

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, изложена логично на 124 страницах машинописного текста и имеет следующую

структуру: введение, кратко излагающее суть работы; обзор литературы (глава 1), дающий полное представление о современном состоянии поднимаемых в работе проблем; описание материалов и методов экспериментальных и лабораторных исследований (глава 2); третья глава представляет собой результаты собственных исследований; четвертая – обсуждение полученных результатов; заключение с подведением итогов выполненной работы; 5 выводов, 3 рекомендации для практического внедрения, а также перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

Работа иллюстрирована 13 рисунками и графическими диаграммами, включает 11 таблиц. Список литературы содержит 163 источника, из них 49 отечественных и 114 зарубежных авторов.

Полнота опубликования основных результатов исследования

По материалам диссертационного исследования опубликовано 14 научных работ, в том числе 7 статей в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, или приравненных к ним изданиях, индексируемых в международных реферативных базах данных и системах цитирования, получен 1 патент на изобретение. Анализ опубликованных работ показал, что все основные результаты диссертационного исследования были представлены в них в достаточном объеме.

Заключение

Диссертационная работа Цымбалюка Игоря Юрьевича «Коррекция патобиохимических изменений при васкулярной эксклюзии печени с использованием дихлорацетата натрия (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.17 – хирургия и 03.01.04 – биохимия, является законченным квалифицированным научным исследованием, выполненным автором лично на кафедрах хирургии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов и фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России под руководством доктора медицинских наук, профессора А.М. Мануйлова и доктора медицинских наук, доцента А.А. Басова. Диссертация содержит новые достоверные данные, имеющие теоретическое и практическое значение для фундаментальной и клинической медицины, в том числе хирургии, биологической химии, трансплантологии и клинической лабораторной диагностики. В работе экспериментально доказана и

обоснована возможность эффективного применения активатора процессов клеточного дыхания дихлорацетата натрия с целью коррекции ишемически-реперфузионных нарушений в ходе оперативных вмешательств на печени с проведением ее сосудистой изоляции.

Таким образом, можно заключить, что диссертационная работа Цымбалюка Игоря Юрьевича по актуальности темы, методическому уровню, новизне и научно-практической значимости результатов исследований соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650; от 28.08.2017 г. № 1024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой экспериментальной и
клинической хирургии медико-биологического
факультета федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор



Горский В.А.

Подпись профессора Горского Виктора Александровича заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент



Милушкина О.Ю.

«14» мая 2018 г.

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (495) 434-14-22;
адрес электронной почты: rsmu@rsmu.ru;
адрес сайта в сети «Интернет»: <http://rsmu.ru/>

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Цымбалюка Игоря Юрьевича на тему «Коррекция патобиохимических изменений при васкулярной эксклюзии печени с использованием дихлорацетата натрия (экспериментальное исследование)» по специальностям 14.01.17 – хирургия и 03.01.04 – биохимия, представленной для защиты в диссертационный совет Д 208.038.01, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063, город Краснодар, улица Седина, дом 4, т. (861) 262-50-18, адрес электронной почты: corpus@ksma.ru; адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>)

№	Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Ученая степень (шифр специальности, по которой присуждена ученая степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных работников)	Ученое звание
1	2	3	4	5	6
1.	Горский Виктор Александрович	1953, Россия	ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, заведующий кафедрой экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета	Доктор медицинских наук, 14.01.17 – хирургия	Профессор
Данные о научной деятельности по заявленной научной специальности за 5 лет, предшествующих дате подачи ходатайств организации:					
а) перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических			1. Первый опыт интраабдоминального использования однослойной коллагеновой пластины / В.А. Горский, А.С. Сивков, М.А. Агапов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 5. – С. 59-61.		

<p>базах данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX;</p>	<p>2. The effect of lornoxicam on TLR2 and TLR4 messenger RNA expression and tumor necrosis factor-α, interleukin-6, and interleukin-8 secretion in patients with systemic complications of acute pancreatitis / V.A. Gorsky, M.A. Agapov, M.V. Khoreva [et al.] // <i>Pancreas</i>. – 2015. – Vol. 44, № 5. – P. 824-830.</p> <p>3. Effect of lornoxicam therapy on expression of TLR2 and TLR4 mRNA during systemic complications of acute pancreatitis / V.A. Gorskii, M.A. Agapov, M.V. Khoreva [et al.] // <i>Bulletin of experimental biology and medicine</i>. – 2014. – Vol. 158, № 1. – P. 13-15.</p> <p>4. Применение фибрин-коллагеновой субстанции при повреждениях селезенки / В.А. Горский, М.А. Агапов, А.В. Протасов [и др.] // <i>Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова</i>. – 2013. – № 12. – С. 73-77.</p>
<p>б) перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, с указанием импакт-фактора журнала на основании данных библиографической базы данных научных публикаций российских ученых – Российского индекса научного цитирования (РИНЦ);</p>	<p>1. Применение клеевого покрытия при вмешательствах на поджелудочной железе / В.А. Горский, А.П. Эттингер, А.В. Воленко [и др.] // <i>Анналы хирургической гепатологии</i>. – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 39-45. (<i>Импакт-фактор 0,611</i>)</p> <p>2. Обоснование необходимости включения в комплексную терапию панкреонекроза препаратов, обладающих цитокинингибирующей активностью / В.А. Горский, М.В. Хорева, М.А. Агапов [и др.] // <i>Практическая медицина</i>. – 2017. – № 6 (107). – С. 60-65. (<i>Импакт-фактор 0,361</i>)</p> <p>3. Создание модели острого некротического панкреатита / В.А. Горский, М.А. Агапов, И.В. Леоненко [и др.] // <i>Вестник экспериментальной и клинической хирургии</i>. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 196-200. (<i>Импакт-фактор 0,310</i>)</p> <p>4. Способы моделирования острого панкреатита (обзор литературы) / М.А. Агапов, В.А. Горский, В.А. Петров [и др.] // <i>Вестник Российского государственного медицинского университета</i>. – 2014. – № 3. – С. 25-29. (<i>Импакт-фактор 0,168</i>)</p>

	<p>5. Экспериментальная модель панкреонекроза / В.А. Горский, М.А. Агапов, И.В. Леоненко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 103-109. (Импакт-фактор 0,611)</p> <p>6. Патогенетическая терапия начального периода панкреонекроза / В.А. Горский, М.А. Агапов, М.В. Хорева [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 7 (142). – С. 73-78. (Импакт-фактор 0,264)</p>
в) общее число ссылок на публикации официального оппонента в РИНЦ;	355
г) участие с приглашенными докладами на международных конференциях;	—
д) рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности;	—
е) препринты, размещенные в международных исследовательских сетях.	—

Официальный оппонент:
 заведующий кафедрой экспериментальной
 и клинической хирургии медико-биологического факультета
 ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
 доктор медицинских наук, профессор



В.А. Горский

Сведения верны:

Ученый секретарь Ученого совета
 ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
 доктор медицинских наук, доцент

13.04.2018 г.




О.Ю. Милушкина