

## О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук Гришина Александра Владимировича на диссертацию Коваленко Алексея Анатольевича на тему «Экспериментальное обоснование повышения эффективности хирургического лечения тонкокишечной непроходимости путем активации местных пептидергических систем», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность диссертационной работы Коваленко А.А. не вызывает сомнений. Смертность при кишечной непроходимости варьирует в пределах 4,3–18,9%, достигая у больных старше 60 лет 36%. В настоящее время кишечная непроходимость рассматривается как клинический симптомокомплекс, характеризующийся прекращением или нарушением прохождения содержимого по кишечнику, вызванным различными причинами (механическим препятствием и/или изменением двигательной активности). Причины, приводящие к этому различны. Среди них выделяют спаечную болезнь кишечника, различные опухолевые процессы, инвагинацию, болезнь Крона и др.

В качестве основного локального фактора патогенеза кишечной непроходимости рассматривается изменение регионарного кровообращения в кишке на уровне микроциркуляторного русла, которое обусловлено сокращением артериального притока и затруднением венозного оттока за счет компрессии сосудов брыжейки (странгуляционная форма непроходимости) или внутривисцеральных сосудов (обтурационная форма непроходимости). Совокупность многочисленных и разнообразных по своей природе патогенетических процессов, лежащих в основе формирования кишечной непроходимости: гипермобильность кишки, нарушение внутрибрюшного давления, пассажа кишечного содержимого, ишемически-реперфузионное повреждение кишечной стенки, патологические состояния, в том числе онкологической природы, – активируют сложный каскад внутри- и

внеклеточных сигнальных путей, обеспечивающих морфологическую целостность и функциональную кооперацию клеточных элементов кишечника и связанных с ним органов и систем. Это приводит к появлению и / или отягощению микроциркуляторных, трофических нарушений, расстройству моторно-эвакуаторной функции органа, нарушению целостности барьерной функции слизистой оболочки кишечника и др. В результате формируются порочные круги, лежащие в основе прогрессии заболевания, стадийности клинической картины.

Несмотря на известную степень изученности патогенеза острой кишечной непроходимости, остаётся много нерешенных вопросов. В частности, недостаточно исследована система эндогенных пептидов, чрезвычайно широко представленная в кишечнике. Среди последних наибольшее значение, по современным представлениям, отводится пептидам – агонистам опиатных рецепторов, а также так называемым эндогенным защитным пептидам. В этой связи экспериментальное обоснование повышения эффективности хирургического лечения тонкокишечной непроходимости путем активации местных пептидергических систем имеет важное значение для обогащения новыми данными существующей теории патогенеза острой кишечной непроходимости.

### **Достоверность и научная новизна диссертационного исследования**

Проведение всех опытов автор осуществлял на экспериментальных животных – белых лабораторных крысах обоего пола, полученных из сертифицированных питомников. Все эксперименты проведены в достаточном количестве, объем исследований отвечает поставленным задачам и требованиям получения репрезентативных результатов. Достоверность полученных результатов подтверждена данными статистической обработки с использованием параметрических (одномерный дисперсионный анализ, критерий Даннета) и непараметрических (точный критерий Гехана, критерий «Хи-квадрат») методов.

Автором показана адаптационно-регулирующая роль и лимфостимулирующий эффект синтетического опиоидного пептида-171 при его местном однократном применении в репарационном процессе после хирургического лечения тонкокишечной непроходимости. Автор определил и обосновал патофизиологический и прогностический потенциал моделирования различных видов непроходимости кишки в эксперименте, им разработана оптимальная экспериментальная модель острой хирургической патологии и оперативного вмешательства по поводу нее в различных половозрастных группах.

Впервые с целью коррекции нарушений микроциркуляции после резекции по поводу кишечной непроходимости диссертантом использован опиоидный пептид, обладающий прямым лимфостимулирующим действием. А.А. Коваленко установил, что использование данного вещества при кишечной непроходимости восстанавливает микроциркуляцию, уменьшает отек и повреждение ткани органа. Впервые с помощью биомикроскопии показано патофизиологическое значение изменения диаметра микрососудов в динамике тонкокишечной непроходимости, а также при использовании лимфостимулирующего пептида с лечебной целью.

### **Практическая значимость работы**

Практическая значимость работы А.А. Коваленко заключается в модификации метода изучения микроциркуляции в стенке кишки, что расширяет возможности экспериментального изучения патологии кишечника в условиях биомикроскопии для оценки эффективности исследуемых веществ. Предложенный автором метод активации лимфотока в лимфатических микрососудах, с последующим восстановлением микроциркуляции в кровеносных сосудах, может рассматриваться как обоснование эффективного направления в комплексном лечении тонкокишечной непроходимости.

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты, полученные диссертантом в ходе выполнения работы, используются в учебном процессе на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии, в работе научного семинара лабораторий Центра регенеративной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

На техническое решение – оптимизирующую роль синтетического пептида в регенерации межкишечного анастомоза получен патент на изобретение Российской Федерации, соавтором которого является А.А. Коваленко.

## **Оценка объема, структуры и содержания работы**

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, главы с описанием материалов и методов исследования, трех глав с описанием результатов собственных исследований, заключения, выводов. Библиографический указатель включает 239 источников, из которых 167 – иностранных авторов. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 29 рисунками.

Необходимость проведения диссертационного исследования достаточно полно обосновано автором во введении и подтверждена глубоким анализом научной литературы.

В литературном обзоре (глава 1) автор описывает основные этиопатогенетические механизмы возникновения острой кишечной непроходимости, глубоко анализирует роль микроциркуляторных нарушений в патогенезе заболевания в аспекте возможного приложения новых хирургических стратегий. Украшением литературного обзора является подробное описание роли пептидергической регуляторной системы в поддержании гомеостаза кишечной стенки. Обзор литературы представляет собой подробный анализ темы и обоснование актуальности изучения

синтетических пептидов в аспекте оптимизации хирургического лечения кишечной непроходимости.

В главе 2, материал и методы исследования, диссертант описывает дизайн экспериментального исследования, дает характеристику лабораторных животных, подробно описывает методы воспроизведения тонкокишечной непроходимости и, что наиболее ценно, обосновывает их соответствие реальной клинической практике. В рамках настоящей главы А.А. Коваленко описывает используемый синтетический пептид, обосновывает режим применения и дозу.

Третья и четвертая главы посвящены описанию результатов и анализу выживаемости крыс с различными моделями тонкокишечной непроходимости и состоянию микроциркуляции в стенке тонкого кишечника крысы в динамике хирургического разрешения кишечной непроходимости и при введении пептида.

В главе 5 Коваленко А.А. на основании гистологического исследования фрагмента кишки в области анастомоза описывает и анализирует роль лимфостимулирующего пептида в восстановлении структуры кишечной стенки после ее резекции и наложения межкишечного анастомоза по поводу тонкокишечной непроходимости. Автор доказывает, что применение лимфостимулирующего пептида благодаря улучшению микроциркуляции ускоряет восстановление структуры и функции кишечной стенки в зоне операции и снижает послеоперационную летальность.

Шестая глава представляет обсуждение полученных результатов, где с использованием источников литературы диссертант обобщает и систематизирует полученные им экспериментальные данные.

Выводы вытекают из полученных автором результатов и отражают основное содержание работы, являются логичными ответами на поставленные задачи. Достоверность выводов не вызывает сомнений.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационного исследования.

Результаты работы достаточно полно представлены в публикациях по теме диссертации, среди которых следует отметить наличие трех публикаций в центральных рецензируемых журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и 1 патента на изобретение России.

### **Общие замечания и вопросы по диссертационной работе**

Работа хорошо оформлена, имеющиеся отдельные стилистические ошибки не снижают её достоинства. Принципиальных замечаний по работе нет. Имеются некоторые сомнения в адекватности одной из выбранных экспериментальных моделей тонкокишечной непроходимости, когда автор с целью воспроизведения странгуляционной кишечной непроходимости использует перевязку 1 и 3 радиальных ветвей верхней брыжеечной артерии. Эта методика в большей степени подошла бы для моделирования острого нарушения мезентериального кровообращения. Однако с учетом того, что в патогенезе странгуляционной кишечной непроходимости перекрут брыжейки сопровождается острым прекращением кровотока по брыжеечным сосудам, выделение сосудистого компонента странгуляционной кишечной непроходимости в отдельный объект изучения не лишено смысла. Тем более, что автором изучены особенности течения странгуляционной кишечной непроходимости и на полностью адекватной модели, с перекрутом брыжейки сегмента тонкой кишки. Встречающиеся стилистические погрешности и опечатки не умаляют несомненных достоинств работы

### **Заключение**

Диссертационная работа Коваленко Алексея Анатольевича «Экспериментальное обоснование повышения эффективности хирургического лечения тонкокишечной непроходимости путем активации местных пептидергических систем» является самостоятельно выполненной завершённой научно-квалификационной работой, содержащей новое

решение актуальной задачи хирургии – исследование экспериментально-хирургических морфофункциональных точек приложения и механизмов патогенетического действия синтетического пептида для повышения эффективности хирургического лечения тонкокишечной непроходимости. Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук в действующей редакции, а ее автор, Коваленко Алексей Анатольевич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – Хирургия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,  
главный научный сотрудник отделения  
неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии  
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт  
скорой помощи им. Н.В.Склифосовского» ДЗМ

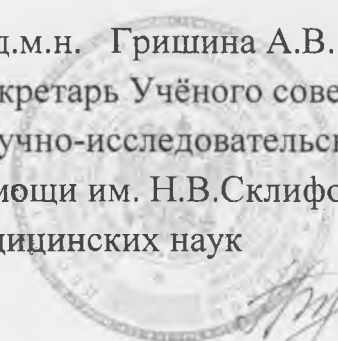


Александр Владимирович Гришин

Адрес 129090, город Москва, Большая Сухаревская площадь, дом 3.  
Электронная почта [grishin.doctor@yandex.ru](mailto:grishin.doctor@yandex.ru) Телефон.: +79165794261

“Подпись д.м.н. Гришина А.В. заверяю”

Учёный секретарь Учёного совета  
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт  
скорой помощи им. Н.В.Склифосовского» ДЗМ  
доктор медицинских наук



Галина Владимировна Булава

Адрес 129090, город Москва, Большая Сухаревская площадь, дом 3.  
Электронная почта [sklif@zdrav.mos.ru](mailto:sklif@zdrav.mos.ru) Телефон.: 8 (495) 608-99-65, 8 (495) 620-10-65