

## **ОТЗЫВ**

### **официального оппонента**

доктора медицинских наук, профессора Земляного Вячеслава Петровича на диссертацию Шералиева Аслана Рахимджоновича на тему: «Обоснование технологии лечения печеночной недостаточности мононуклеарными клетками аутологичного костного мозга у пациентов с циррозом печени», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – Хирургия

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ**

Актуальность темы диссертационного исследования Шералиева А.Р. является бесспорной. За последние десятилетия увеличивается число пациентов с алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени, наряду с диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии. Об этом свидетельствует динамика роста пациентов в листе ожидания на пересадку в трансплантологических центрах РФ, Европейского Союза и США. Цирроз характеризуется тенденцией к прогрессивному развитию с фатальным исходом. Радикальным способом лечения все еще остается трансплантация печени. Однако, в Российской Федерации, как и во всем мире по-прежнему существует значительный дефицит донорских органов, что ограничивает операции по пересадке печени. Необходимость длительного пребывания в листе ожидания на трансплантацию, сопровождается увеличением смертности. Так, по данным Российского трансплантологического общества, показатель смертности в период ожидания трансплантации печени в РФ в 2019 г. составил 8,2%.

Таким образом, актуальным является поиск и разработка новых технологий терапии и поддержки пациентов с циррозом печени. За последнюю декаду опубликовано множество работ о применении клеточных и биологических технологий, в усилении регенерации при различных патологиях, в том числе при печеночной недостаточности.

И все же количество известных клинических исследований ограничено,

в связи с чем остается актуальным вопрос о способах получения стволовых клеток, пути их доставки и оценки клинической эффективности.

В этой связи тема диссертационного исследования Шералиева А. Р. является актуальной, своевременной и представляет несомненный интерес в научном и практическом отношении.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Научная новизна представленной диссертационной работы не вызывает сомнений. Проведено сложное проспективное исследование. В работе использована разработанная методика с применением клеточной технологии и способа последующего селективного внутриворотального введения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга в печень с целью улучшения результатов лечения печеночной недостаточности у пациентов с циррозом печени. Автором проведен анализ отдаленных результатов наблюдения за пациентами (24 месяца), а также сопоставлены с результатами лечения пациентов с использованием стандартной консервативной терапии.

В ходе исследования автором определены показания для использования разработанной методики. Впервые обоснована скорость при внутриворотальном пути введения клеточной суспензии. Диссертантом продемонстрирован безопасный способ получения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга у пациентов с циррозом печени. Применена технология сепарации клеток с высокой жизнеспособностью для последующего клинического применения. Показаны инструментальные методы визуализации регенерации гепатоцитов. Разработан способ идентификации скорости введения клеточного материала через воротную вену у пациентов с циррозом печени на фоне измененной патофизиологии воротального кровотока.

### **ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

Представленная, в диссертации методика, основанная на клеточной технологии с применением минимально инвазивного хирургического способа



введения клеток, расширяет представления о лечении печеночной недостаточности у пациентов с циррозом печени.

В диссертационном исследовании разработаны и уточнены показания к выполнению предложенной методики лечения, разработан оригинальный метод селективного введения клеточной суспензии в печень, обоснована скорость внутриворотального введения клеток. Все перечисленные разработки обладают несомненной практической значимостью, поскольку позволяют безопасно получить аутологичный биоматериал, эффективно изолировать клетки с высокой жизнеспособностью, и таргетно ввести их в печень, что существенно позволит улучшить результаты лечения пациентов с циррозом печени.

Представленные данные могут быть использованы в работе отделений гепатохирургического профиля стационаров и центрах, специализирующихся в трансплантации печени.

## **ДОСТОВЕРНОСТЬ И ОБОСНОВАННОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Достоверность основных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений. Число проведенных исследований базируются на ограниченном клиническом материале (32 пациента). Представленный клинический материал в количественном и качественном отношении достоверен. Использованные в диссертации методики исследования информативны и позволили решить те задачи, которые были поставлены диссертантом. Сравнимые группы идентифицированы современными объективными методиками. Все материалы сведены в хорошо продуманные таблицы и рисунки. Обработка полученных результатов осуществлялась путем применения современных методов вариационной статистики. В работе представлен анализ с использованием статистических методов анализа малой выборки.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ, ЕЕ ЗАВЕРШЕННОСТЬ И ОФОРМЛЕНИЕ

Диссертационная работа изложена в классическом стиле на 128 страницах текста стилистически грамотным и легко воспринимаемым языком. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов работы, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 195 источников (40 отечественных и 155 иностранных работ). Диссертационное исследование иллюстрировано 37 рисунками и 28 таблицами.

Введение посвящено актуальности исследования, определению цели, формулированию задач, отражена научная новизна и практическая значимость работы, представлены положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы дает полное представление о современном состоянии применения клеточных технологий при различных патологиях, в том числе при заболеваниях печени. Раскрыты основные актуальные вопросы получения и применения стволовых клеток при печеночной недостаточности. В главе содержится информация о сформулированных на сегодняшний день представлениях о регенеративных механизмах стволовых клеток. Помимо этого, подробно представлены данные о ранее примененных методах введения клеточной суспензии при заболеваниях печени. Автором актуализируются способ и скорость внутриворотного введения стволовых клеток.

Во второй главе представлены данные о материалах и методах исследования. Подробно указана методология проведенного научного исследования, включая клинические способы оценки научной работы. Структурирован алгоритм включения больных в исследование. Представлена общая характеристика пациентов. Подробно описаны методы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики.

В третьей главе исследования представлен анализ полученных результатов. Автором разработана методика безопасного получения костного



мозга у пациентов с циррозом печени на фоне коагулопатии, определена эффективная методика сепарации аутологичных моноклеарных клеток для последующего клинического применения, выбран способ интрапортального введения клеточной суспензии и обоснована скорость их введения. По результатам был сформулирован алгоритм по получению и таргетному введению стволовых клеток при печеночной недостаточности у пациентов с циррозом печени. Также в данной главе оценена эффективность запатентованного способа селективного введения моноклеарных клеток в печень.

В четвертой главе диссертант обсуждает полученные данные в исследовании и сравнивает их с результатами других авторов.

Выводы и практические рекомендации вытекают из данных, полученных в результате исследования, соответствуют цели и задачам исследования. Публикации и автореферат полностью отражают основные положения диссертации. Таким образом, диссертационное исследование Шералиева А.Р. следует признать завершенным.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научных заседаниях и конференциях различного уровня. Материалы диссертационного исследования отражены в периодической печати. По теме диссертационного исследования опубликовано 5 печатных работ, в том числе 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, а также получен патент на изобретение «Способ замедления прогрессирования цирроза печени у реципиентов в листе ожидания трансплантации печени».

Результаты диссертационного исследования внедрены в научную практическую деятельность в рамках клинической группы трансплантационной хирургии, амбулаторного центра трансплантации ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России.

В дальнейшем предложенная методика также может быть полезным в учебном процессе у студентов, аспирантов, ординаторов для продолжения исследования в этой области.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В ходе работы у меня возник ряд вопросов к соискателю, ответы на которые следует дать во время защиты:

1. Использовались ли методы визуализации после введения моноклеарных клеток в печень?
2. Выполнялись ли автором экспериментальные доклинические работы по исследованию стволовых клеток перед началом исследования?
3. Не является ли технически безопасным и более простым внутриартериальный способ введения клеточной суспензии в печень?
4. В каких случаях может применена разработанная методика лечения клеточной технологии помимо пациентов с циррозом печени?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Шералиева Аслана Рахимджоновича на тему «Обоснование технологии лечения печеночной недостаточности моноклеарными клетками аутологичного костного мозга у пациентов с циррозом печени», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.17 – хирургия, выполненная под руководством доктора медицинских наук Поликарпова Алексея Александровича и научного консультанта академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Гранова Дмитрия Анатольевича является законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для хирургической гепатологии, трансплантации печени в которой содержится решение актуальной научной задачи – улучшение результатов лечения печеночной недостаточности у больных с циррозом печени.



По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных представленная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335) с изменениями от 01.10.2018 г. №1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.17 – хирургия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой факультетской хирургии имени И.И. Грекова  
федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный  
медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
д.м.н., профессор  
Земляной Вячеслав Петрович

Адрес учреждения: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Тел.: +7 (812) 303-50-00; Email: [rectorat@szgmu.ru](mailto:rectorat@szgmu.ru)

Тел.: +7 (921) 931-51-48; Email: [zempl.spb@mail.ru](mailto:zempl.spb@mail.ru)

Подпись заведующего кафедрой факультетской хирургии имени И.И. Грекова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Земляного В.П. ЗАВЕЯЮ Ученый секретарь ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

Д.м.н. доцент



Н.В. Бакулина

«02» 11 2021г.