

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук Ращинского Сергея Марковича
на диссертацию Масюкевича Алексея Игоревича «Применение
ингибитора интерлейкина-6 в комплексном лечении
экспериментального острого некротизирующего панкреатита»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук в совет по защите диссертаций Д 03.17.01 при учреждении
образования «Гродненский государственный медицинский
университет», по специальности 14.01.17 – «хирургия»**

**Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по
которой она представлена к защите, со ссылкой на область исследования
паспорта соответствующей специальности, утвержденного ВАК**

Целью диссертационного исследования Масюкевича Алексея Игоревича «Применение ингибитора интерлейкина-6 в комплексном лечении экспериментального острого некротизирующего панкреатита» является обоснование применения тоцилизумаба в комплексном лечении острого некротизирующего панкреатита, на разработанной экспериментальной модели у крыс, с оценкой патоморфологических изменений в разные сроки наблюдения с анализом их исходов. Согласно цели автором четко сформулированы задачи исследования и положения, вынесенные на защиту. Тема и содержание диссертационной работы Масюкевича А. И. «Применение ингибитора интерлейкина-6 в комплексном лечении экспериментального острого некротизирующего панкреатита» соответствует отрасли «Медицинские науки» и паспорту заявленной специальности 14.01.17 – «Хирургия»: раздел III (Область исследований) пункт 1. Этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика врожденных и приобретенных заболеваний органов брюшной полости (желудочно-кишечного тракта, печени и желчных путей, поджелудочной железы) и грудной клетки (легких, пищевода, плевры, средостения, диафрагмы, забрюшинного пространства, клетчаточных пространств шеи), утвержденному приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. № 116.

Актуальность темы диссертации

В настоящее время острый панкреатит является одной из наиболее важных и далеких от решения проблем в неотложной хирургии. Заболеваемость острым панкреатитом в мире колеблется от 4,8 до 75 случаев на 100 000 населения. Летальность при тяжелых формах острого панкреатита сохраняется в пределах 20 – 45%. Результаты научных исследований

подчеркивают, что медикаментозное или хирургическое лечение острого панкреатита не может быть сведено к одному универсальному способу. Тактика остается многовариантной, вследствие вариабельности сочетания осложнений в клинической картине заболевания, отсутствия моделей в прогнозировании вероятности неудовлетворительного результата лечения. Любая из предлагаемых моделей всегда требует первоначального экспериментального подтверждения на лабораторных животных, в том числе и разработка самой модели исследования. В последнее время большое значения в патогенезе острого некротизирующего панкреатита придается провоспалительным цитокинам, одним из которых является интерлейкин-6. Исходя из этого, его ингибирование является потенциально эффективным способом снижения тяжести острого некротизирующего панкреатита. Одним из препаратов, для лечения синдрома высвобождения цитокинов (интерлейкин-6), является тоцилизумаб – моноклональное антитело подкласса IgG1. Учитывая эти факты, следует предположить эффективность использования тоцилизумаба «off-label» в лечении тяжелых форм острого панкреатита, что изначально должно быть доказано в экспериментальном исследовании.

В связи с этим диссертационное исследование Масюкевича А.И. «Применение ингибитора интерлейкина-6 в комплексном лечении экспериментального острого некротизирующего панкреатита» является актуальным, так как целью его выполнения является обоснование в эксперименте необходимости персонализации способов лечения тяжелых форм панкреатита с прогнозированием и анализом их исходов.

Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Все положения диссертационного исследования, которые приводятся соискателем в разделе общей характеристики работы, имеют достаточную степень новизны, подтверждены полученными в ходе исследования результатами и отражены в положениях, вынесенных на защиту.

Новизна результатов исследования заключается, прежде всего, в том, что автором разработана и внедрена в практику эксперимента модель острого некротизирующего панкреатита у крыс (Решение о выдаче патента на изобретение «Способ моделирования острого деструктивного панкреатита в эксперименте у крыс» от 18.06.2025 : заявка на изобретение ВУ а20240092 : заявлено 16.04.2024 / Масюкевич А. И., Гарелик П. В.), которая характеризуется технической простотой исполнения, абсолютной воспроизводимостью, что позволяет провести сравнительный анализ лабораторных и патоморфологических изменений в разные сроки течения заболевания.

Автором предложен и внедрен в практику эксперимента оригинальный способ оценки патоморфологических изменений при остром некротизирующем панкреатите у крыс, который позволяет оценить степень поражения органа и активность течения в нем репаративных процессов (Способ оценки патоморфологических изменений при развитии острого деструктивного панкреатита в эксперименте у крыс: рационализатор. предложение: удостоверение № 1951 от 15.10.2024 / Гродн. гос. мед. ун-т; Масюкевич А. И., Гарелик П. В.).

По результатам проспективного исследования предложенной модели автор доказал, что применение комплексной медикаментозной терапии при остром некротизирующем панкреатите нормализует лабораторные показатели, не оказывая отрицательного воздействия на патоморфологические изменения поджелудочной железы и летальность лабораторных животных (Специфические лабораторные маркеры при развитии экспериментального острого деструктивного панкреатита: рационализатор. предложение: удостоверение № 1950 от 15.10.2024 / Гродн. гос. мед. ун-т; Масюкевич А. И., Милешко М. И.).

Разработана и экспериментально доказана новая методика лечения острого некротизирующего панкреатита у крыс, включающая применение тоцилизумаба. Эффективность ее статистически доказана результатами проспективного экспериментального исследования (Уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение «Средство для лечения острого деструктивного панкреатита» от 07.08.2024 : заявка на изобретение ВУ а20240140 : заявлено 17.06.2024 / Масюкевич А. И., Гарелик П. В., Колешко С. В.).

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В соответствии с целью, задачами диссертации для доказательства положений, вынесенных на защиту, соискателем выполнено контролируемое экспериментальное исследование в два этапа, включающие анализ результатов морфологических изменений тканей и лечения у 108 половозрелых самок крыс линии «Вистар» массой $273 \pm 22,9$ грамм, которые планомерно разделены на группы сравнения. Полученные результаты обработаны с помощью актуального пакета лицензионной программы «Statistica 10» (серийный номер AXAR207F394425FA-Q).

Последовательный анализ полученных результатов был проведен по количественным переменным с нормальным распределением их значений (Shapiro-Wilk test) с применением дисперсионного анализа ANOVA и определением связи между проанализированными переменными (Levene's test), выраженными по количественной шкале, что позволило статистически обосновать и грамотно сформулировать выводы по результатам

исследования. В заключении логично приведены общие выводы и сформулированы практические рекомендации по результатам исследования.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость диссертационного исследования состоит в том, что в нём представлена, разработанная оригинальная модель острого некротизирующего панкреатита у крыс с последовательным анализом параметров в анализах крови, патоморфологических изменений в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке, оценкой эффективности стандартной медикаментозной терапии и ее комбинация с тоцилизумабом. Автором в результате выполнения диссертационного исследования представлена концепция индивидуализации лечения острого некротизирующего панкреатита в эксперименте, которая представляет интерес для последующего внедрения в клиническую практику.

Практическая значимость работы подтверждена 6 актами внедрения результатов экспериментального исследования в учебный процесс кафедры общей хирургии, 1-й кафедры хирургических болезней, 2-й кафедры хирургических болезней, кафедры детской хирургии, кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, кафедры патологической физиологии имени Д. А. Маслакова УО «ГрГМУ», 2 рационализаторскими предложениями, 1 положительным решением о выдаче патента РБ и 1 уведомлением о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента РБ, которые приведены в диссертации.

Предложенный и обоснованный автором подход в лечении острого некротизирующего панкреатита у животных, позволяет предположить аналогичную эффективность использование тоцилизумаба «off-label» при лечении тяжелых форм острого панкреатита у пациентов в условиях стационара, что позволит снизить количество оперативных вмешательств, длительность пребывания в отделениях клиник, и, как следствие, затраты медицинских учреждений на лечение данного заболевания.

Очевидна высокая социальная значимость выполненной работы, так как ее результаты направлены на перспективу применения методики в практическом здравоохранении у пациентов с острым некротизирующим панкреатитом, которые в подавляющем большинстве случаев относятся к лицам трудоспособного возраста.

Разработанные автором подходы могут найти применение в хирургических отделениях стационаров городского, областного и республиканского уровней. Использование результатов исследования целесообразно в учреждениях образования с целью повышения квалификации врачей хирургов, что подтверждено 6 актами внедрения в

учебный процесс учреждения образования Гродненский государственный медицинский университет.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По результатам диссертационного исследования Масюкевича А.И. опубликовано 6 статей (4,83 авторского листа) в рецензируемых научных журналах в соответствии с п. 19 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 с дополнениями и изменениями от 02.06.2022 № 190). Без соавторов 2. Еще одна статья, опубликована без соавторов (0,33 авторского листа) в международном научном журнале «Universum: медицина и фармакология», издающемся в России (Москва). 20 научных работ опубликованы в рецензируемых сборниках материалов съездов, конгрессов и конференций (3,83 авторского листа).

Печатные научные работы полностью отражают содержание диссертационного исследования, сделанных по его результатам выводов и практических рекомендаций.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Рукопись диссертации оформлена в соответствии с рекомендациями, приведенными в «Инструкции о порядке оформления квалификационной научной работы (диссертации) на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, автореферата и публикаций по теме диссертации», которая изложена в «Постановлении Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь» от 28 февраля 2014 г. № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.08.2022 № 5).

Диссертационная работа написана на русском языке, состоит из перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 5 глав, заключения, библиографического списка и списка приложений. Объем диссертации – 124 страницы. В ней имеются 23 таблицы и 11 рисунков, приложения – 10 страниц, а библиографический список представлен на 22 страницах. Представленный автореферат дословно воспроизводит соответствующие разделы и подразделы диссертации согласно п.35 «Постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь» от 28 февраля 2014 г. № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.08.2022 № 5), раскрывает содержание диссертации без излишних подробностей. Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы и достоверны.

Замечания по диссертации

Так как положения диссертационного исследования, которые приводятся соискателем в разделе общей характеристики работы, имеют достаточную степень новизны, подтверждены полученными в ходе исследования результатами и отражены в положениях, вынесенных на защиту принципиальных замечаний нет. Возможно, при написании рукописи следовало бы несколько сократить объем главы 1 «Аналитический обзор литературы». В процессе изучения рукописи диссертационного исследования и автореферата появилось несколько вопросов, которые требуют пояснения, так как описание принципов статистической обработки результатов исследования изложено без подробностей.

1. Имеются ли публикации, в которых Вы показали, что в группах сравнения имеет место нормальность распределения данных (Shapiro-Wilk test) и гомогенность дисперсии (Levene's test);

2. Чем Вы руководствовались в выборе последовательного анализа полученных результатов по количественным переменным с нормальным распределением их значений (Shapiro-Wilk test) с применением дисперсионного анализа ANOVA;

3. К какому виду количественных данных относятся степени выраженности категорий шкалы визуально-аналогового принципа оценки морфологических изменений;

4. Чем Вы руководствовались в обосновании выбора дозировки тоцилизумаба у лабораторных животных.

Все поставленные вопросы и замечание не затрагивают существа решенных в исследовании проблем, не влияют на научные и практические результаты диссертационного исследования и никоим образом не умаляют достоинства представленного к защите диссертационного исследования.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Соискателем обоснованно выбрана актуальная тема исследования, сформулирована его цель, решены поставленные задачи и подтверждены все положения, вынесенные на защиту, которые позволили предложить практические рекомендации по использованию результатов исследования. Диссертационная работа Масюкевича Алексея Игоревича «Применение ингибитора интерлейкина-6 в комплексном лечении экспериментального острого некротизирующего панкреатита» является самостоятельным научным трудом.

Результаты представлены логично и последовательно, присутствует разносторонний анализ проблемы. Характер проведенной работы, современный уровень используемых методов исследования, анализ полученных результатов, личный вклад автора в проведенные исследования свидетельствует о высокой научной квалификации соискателя. Научная квалификация диссертационного исследования Масюкевича А. И. «Применение ингибитора интерлейкина-6 в комплексном лечении экспериментального острого некротизирующего панкреатита» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. № 116, раздел III, пункт 1), которая по всем своим разделам полностью соответствует требованиям п.п. 19–21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий» (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 с дополнениями и изменениями от 02.06.2022 № 190). Автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук за полученные новые научные теоретические и экспериментальные результаты по одному из актуальных направлений научных исследований, включающие:

1. Разработку новой модели острого некротизирующего панкреатита (введение 0,3 мл 10% раствора додецилсульфата натрия в ткани поджелудочной железы крыс), которая характеризуется максимальной приближенностью патоморфологических изменений к клинической практике и минимальной летальностью животных (16,67% против 66,66% $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля), а их выживаемость в эксперименте сохраняется длительное время (не менее 8 суток), что позволяет проводить апробацию предлагаемых методик лечения с оценкой исследуемых показателей в разные сроки наблюдения;

2. Предложение и статистически подтвержденное обоснование автором способа оценки патоморфологических микроскопических изменений при экспериментальном остром некротизирующем панкреатите путем выделения индексов (индекс расстройств кровообращения, индекс некрозов, индекс воспаления, индекс репарации) с последующим расчетом визуально-аналоговой шкалы, использования которой является перспективным направлением для анализа патоморфологических изменений при остром панкреатите в клинической практике;

3. Обоснование и разработку способа коррекции экспериментального острого некротизирующего панкреатита у крыс путем включения тоцилизумаба в схему комплексного консервативного лечения, что позволило снизить показатели индекса расстройств кровообращения, индекса некрозов, индекса воспаления ($p < 0,05$) и способствовало росту показателя индекса репарации ($p < 0,05$);

4. Научное обоснование преимущества применения персонифицированного подхода с использованием тоцилизумаба во время лечения острого некротизирующего панкреатита у крыс, которое сопровождалось отсутствием летальности животных во все контрольные временные интервалы, причем с наличием статистически достоверной разницы спустя 192 часа ($p < 0,05$).

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий хирургическим
отделением № 3
(гепатологическим) учреждения
здравоохранения «Городская
клиническая больница скорой
медицинской помощи» г. Минска

С.М Рашинский.

«03» ноября 2025 г.

