


«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет имени акад. И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения

Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

 Ю. С. Полушин

 2022 года



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Золотарева Василия Авенировича на тему: «Нитрергические механизмы гастропротекции в условиях ирритации слизистой оболочки желудка», представленной на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности: 1.5.5. Физиология человека и животных.

### Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа В.А. Золотарева «Нитрергические механизмы гастропротекции в условиях ирритации слизистой оболочки желудка» посвящена одной из основных проблем современной фундаментальной и клинической гастроэнтерологии - паракринной регуляции процессов адаптивной гастропротекции. Согласно отчетам МЗ РФ, за последние годы

доля больных с впервые выявленной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в России возросла с 18 до 26 %. На диспансерном наблюдении находится до 3 млн. человек. в России заболевания желудочно-кишечного тракта чаще всего встречаются у наиболее работоспособной части населения в возрасте от 20 до 65 лет. Медико-социальную значимость болезней органов пищеварения, определяет то, что этой патологией страдают все возрастные группы населения. Для повышения эффективности основных схем лечения и поддержания ремиссии при эрозивно-язвенном поражении в состав патогенетической терапии вводят препараты, оказывающие защитное действие на гастродуоденальную слизистую оболочку. С этой целью используют донаторы сульфгидрильных групп, простагландины, нейропептиды, нестероидные противовоспалительные препараты, ассоциированные с донорами оксида азота (NO). При этом вопрос о механизмах взаимодействия нитрергической и простагландиновой систем и роли такого взаимодействия при осуществлении реакций гастропротекции остается открытым. Поэтому исследование В.А. Золотарева «Нитрергические механизмы гастропротекции в условиях ирритации слизистой оболочки желудка» является актуальным.

**Степень обоснованности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации.**

Степень обоснованности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации не вызывает сомнений. Для решения поставленных задач автор использовал большой набор современных физиологических, фармакологических, биохимических и морфологических методов исследования, адекватных поставленной цели и задачам исследования. Результаты исследований репрезентативны, корректно обработаны. Большой объем экспериментальных данных, их корректная статистическая обработка, выбор объектов исследования, четкое представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания позволяет

квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту и выводы как вполне обоснованные.

### **Научная новизна исследований и полученных результатов**

В диссертационной работе впервые экспериментально доказано, что локальные нитрергические и простагландиновые реакции, направленные на поддержание защитного бикарбонатного барьера на поверхности слизистой оболочки желудка и кровотока в подслизистом слое, являются постоянными факторами пищеварения. Впервые изучена зависимость эффектов nNOS либо eNOS от простагландиновой системы при регуляции секреции бикарбонатов и кровотока в желудке на фоне слабой ирритации слизистой оболочки желудка. Установлено влияние капсаицин чувствительных первичных афферентов и, в частности, роль ванилоидного рецептора 1-го типа (TRPV1) в регуляции активности nNOS и eNOS.

В диссертационной работе получены приоритетные данные о значении нитрергической системы как модулятора простагландиновых и вагусных холинергических воздействий на защитный бикарбонатный барьер на поверхности желудочного эпителия и микроциркуляции в подслизистом слое в условиях слабой ирритации слизистой оболочки желудка. Проведенное исследование позволило оценить роль конститутивных синтаз оксида азота в поддержании баланса между агрессивными и защитными факторами слизистой оболочки желудка. На основе измерения pH и  $PCO_2$  в желудочном перфузате установлено, что изменение кислотности и осмотического давления в желудке крыс *in vivo* является достаточным стимулом для NO-зависимого усиления реакций адаптивной гастропротекции, а именно секреции бикарбонатов и вазодилатации. Показано, что потенцирующее влияние nNOS на желудочную секрецию бикарбонатов, вызванную слабой ирритацией слизистой оболочки, реализуется через взаимодействие NO с растворимой гуанилатциклазой (ГЦ-I). По мнению автора, определяющую

роль в трансэпителиальном переносе бикарбонатов играют базолатеральные электрогенные транспортеры NBCe-1,-2 желудочных эпителиоцитов. Установлено, что базальный кровоток в желудке крысы поддерживается за счет активности eNOS, но вклад eNOS в усиление кровотока в ответ на ирритацию слизистой оболочки желудка незначителен. Вместе с тем, увеличение кровоснабжения стенки желудка при раздражении слизистой оболочки желудка кислым гипертоническим раствором происходит в результате стимуляции nNOS. Усиление базального кровотока за счет активности eNOS, способствует уменьшению концентрации бикарбонатов в подслизистом слое и сокращению их транспорта в полость желудка. Угнетающее действие eNOS на секрецию бикарбонатов проявляется при сохраненной продукции кислоты в желудке, создающей дополнительный приток бикарбонатов в капилляры органа (щелочной прилив), но прекращается после кислотной супрессии. В подтверждение этому негативный эффект eNOS проявляется при искусственном увеличении концентрации бикарбонатов в желудочном кровотоке на фоне ингибиторов протонной помпы. Выявлено, что действие изоформ NOS на защитный бикарбонатный барьер слизистой оболочки желудка и кровоток в подслизистом слое в значительной мере опосредовано циклооксигеназой (ЦОГ). Потенцирующее влияние nNOS на секрецию бикарбонатов и усиление желудочного кровотока при ирритации слизистой оболочки желудка полностью реализуется через взаимодействие ГЦ-ИЦОГ независимо от уровня собственной секреции кислоты в желудке и концентрации бикарбонатов в подслизистом слое. Показано, что периферическая нитрергическая система в условиях слабой ирритации слизистой оболочки желудка является важным модулятором простагландиновых и вагусных холинергических влияний, обеспечивающих усиление презпителиального бикарбонатного барьера и кровоснабжения подслизистого слоя.

На основании полученных данных автор сформулировал новое направление исследований - оценку роли изоформ конститутивной NOS



(нейрональной и эндотелиальной) в регуляции экзокринной секреции и кровотока в желудке в условиях слабой ирритации слизистой оболочки желудка.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Представленная автором работа развивает и уточняет положения теории гастропротекции, предоставляя новые данные о роли nNOS и eNOS в формировании защитного бикарбонатного барьера на поверхности желудочного эпителия и регуляции кровотока в стенке органа на фоне слабой ирритации. Оценка скорости секреции бикарбонатов в зависимости от степени вазодилатации, а также от концентрации бикарбонатов в подслизистом слое дополняет концепцию «барьера тканевого разведения», указывая на различие механизмов защиты слизистой оболочки желудка в зависимости от величины органного кровотока. Полученные приоритетные данные углубляют представление о балансе кислотно-пептической агрессии и факторов защиты при поддержании структурно-функциональной целостности слизистой оболочки желудка, выявляя механизм, связывающий секрецию кислоты и транспорт бикарбонатов на поверхность эпителия.

Новые данные о зависимости секреции бикарбонатов от действия ингибиторов протонного насоса могут в дальнейшем использоваться для уточнения схем лечения и поддержания ремиссии при эрозивном и язвенном поражении желудка в клинической практике, что актуально в связи с широким применением этого класса препаратов. Полученные в работе доказательства тесного взаимодействия nNOS с циклоксигеназой необходимо учитывать при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов, конъюгированных с донорами оксида азота.

### **Структура и содержание работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных экспериментальных

исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и списка литературы. Список литературы включает 665 источников, в том числе 23 на русском языке. Работа изложена на 325 страницах, содержит 45 рисунков, 1 таблицу и 2 приложения. Список литературы оформлен в соответствии с ГОСТ Р 7.04.-2020.

Материалы диссертации представлены в 46 научных работах, из них 16 – в журналах, входящих в перечень, утвержденный ВАК. Результаты исследования были представлены на отечественных и зарубежных симпозиумах и конференциях.

Во Введении автор обосновывает актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость избранной темы исследования, формулирует цель и задачи работы. Задачи исследования четко и корректно сформулированы, обоснованы и полностью соответствуют цели диссертации.

В Главе 1 «Обзор литературы» автор тщательно характеризует изучаемую проблему. Этот раздел занимает 110 листов машинописного текста.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» автор дает полную информацию о использованных методах исследования. Подробно изложены основные экспериментальные подходы, в частности, полостной перфузии желудка, оценка величины кровотока в стенке желудка, а также методы статистического анализа результатов. Использованные статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные экспериментальные данные.

Глава 3 «Результаты». Эта глава является самой важной частью диссертации и представляет собой описание тщательно проведенных исследований. Рисунки суммируют полученные результаты и значительно облегчают их восприятие.

В заключении обобщены основные полученные результаты, изложены представления автора о взаимодействии нитергической и простагландиновой систем при осуществлении реакций гастропротекции.

«Выводы». В работе 10 выводов, которые корректно сформулированы и вытекают из решения поставленных задач.

Работа содержит два приложения.

Автореферат в сжатой форме полностью отражает основное содержание диссертации.

### **Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы**

Результаты исследований В.А. Золотарева могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Институте физиологии им. акад. И.П. Павлова, Институте медико-биологических проблем РАН, НИИ фармакологии им В.В. Закусова (Москва), Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете МЗ РФ (Санкт-Петербург), учреждениях Российской академии наук, Министерства здравоохранения РФ, Министерства науки и высшего образования РФ.

### **Замечания по представленной диссертационной работе**

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, при ознакомлении с диссертационной работой возникли следующие вопросы, требующие дополнительного уточнения.

1. Какова погрешность измерения рН и рСО<sub>2</sub> комбинированным датчиком для измерения рН/рСО<sub>2</sub>, в проведенных опытах?
2. Какова размерность перфузионных единиц измерения кровотока в слизистой оболочке желудка?
3. Каковы были величины артериального давления и частоты сердечных сокращений у животных в ходе экспериментов?

Кроме того, возник ряд замечаний:

1. В диссертационной работе отсутствует традиционное деление на главы, что затрудняет восприятие материала.
2. Обзор данных литературы весьма обширный и занимает 110 страниц, тогда как результаты собственных исследований – 73 страницы. В обзоре

приводятся 665 источников, включая работы самого автора, с 1946 по 2020 г., однако в меньшей степени анализируются современные данные литературы (2015-2021 г.г.).

3. Термин «преджелудок» не вполне корректен у крыс, так как он характеризует особенности строения желудка у жвачных животных.

4. В рисунки 1 и 2 в разделе методика включены фотографии и схемы, выполненные в мелком масштабе, что затрудняет их восприятие. Можно было бы привести фотографии и схемы на отдельных рисунках.

5. Из фотографии (Г) на рисунке 2 непонятно, как устроен комбинированный датчик для измерения рН/PCO<sub>2</sub>.

6. Для определения концентрации пепсиногена, которую определяли в пробах перфузионного раствора из полости желудка, применяли методику разложения гемоглобинового стандарта. Однако в настоящее время существуют методы определения концентрации пепсиногенов в крови методами иммуноферментного анализа. Автору необходимо было обосновать использование его методики в диссертационной работе.

7. После раздела заключение можно было бы указать перспективы дальнейшей разработки темы.

В целом приведенные вопросы и замечания не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Василия Авенировича Золотарева на тему: «Нитергические механизмы гастропротекции в условиях ирритации слизистой оболочки желудка», написана автором самостоятельно и является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение. Автор сформулировал новое направление исследования - оценку роли изоформ конститутивной NOS (нейрональной и



эндотелиальной) в регуляции экзокринной желудочной секреции и кровотока в условиях слабой ирритации слизистой оболочки желудка.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 11.09.2021 г., №1539) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Золотарев Василий Авенирович заслуживает присуждения учёной степени доктора биологических наук по специальности: 1.5.5.Физиология человека и животных.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры физиологии нормальной ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 287 от «02» июня 2022 года.

Доцент кафедры физиологии нормальной ФГБОУ ВО  
«ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России

д.м.н., доцент



*В.И. Евлахов*

В.И. Евлахов

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,  
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru; https://www.1spbgmu.ru/ru/

