

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

по диссертации заведующего лабораторией физиологии пищеварения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН Золотарева Василия Авенировича «Нитрергические механизмы гастропротекции в условиях ирритации слизистой оболочки желудка» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

Для рассмотрения диссертационной работы Золотарева В.А. была создана комиссия из членов Диссертационного совета 24.1.137.01 в составе д.б.н. Александрова В.Г., д.б.н. Груздкова А.А. и д.б.н. Маркова А.Г.

Комиссия ознакомилась с диссертацией, авторефератом и представленными документами. Диссертация Золотарева В.А. выполнена в лаборатории физиологии пищеварения ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН». Диссертация была апробирована 22 октября 2021 г. на заседании Отдела физиологии висцеральных систем ФГБУН Институт Физиологии им. И.П. Павлова РАН и была рекомендована к защите на Диссертационном совете по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности 1.5.5 – «физиология человека и животных».

Диссертация Золотарева В.А. посвящена актуальной теме – изучению периферических механизмов, обеспечивающих адаптивную гастропротекцию, то есть естественное повышение устойчивости слизистой оболочки желудка к агрессивным воздействиям полостного содержимого органа. В работе проведен комплексный анализ малоизученной до настоящего времени роли нитрергической системы в регуляции гастропротективных реакций на слабую ирритацию слизистой оболочки желудка (СОЖ). С этой целью исследовано состояние защитного бикарбонатного барьера на поверхности СОЖ и изменение органного кровотока, происходящие при полостном воздействии кислым гипертоническим раствором.

Исследование Золотарева В.А содержит ряд принципиально новых данных. Автором получены экспериментальные подтверждения того, что уровни кислотности и осмотического давления, близкие к показателям пищеварения в здоровом желудке, способны стимулировать синтез бикарбонатов в СОЖ и усиление органного кровотока. Впервые в комплексном исследовании *in vivo* доказано, что нитрергическая система желудка в условиях слабой ирритации СОЖ функционирует как основной паракринный модулятор простагландиновых, а также холинергических вагусных влияний на состояние желудочного защитного бикарбонатного барьера и кровообращения в подслизистом слое. Приоритетными являются данные о разнонаправленных эффектах активации нейрональной и эндотелиальной изоформ NO-синтазы на секрецию бикарбонатов (базальную, и вызванную ирритацией слизистой оболочки желудка) и на кровоток в подслизистом слое. При этом активация нейрональной синтазы приводит к усилению секреции бикарбонатов и кровотока в желудке, а стимуляция эндотелиальной изоформы сопровождается угнетением секреции бикарбонатов, но не влияет на сосудистый эффект ирритации. Установлена взаимосвязь эффектов нейрональной синтазы и простагландиновой системы при ирритации СОЖ. Новым результатом является обнаруженная впервые зависимость эффекта эндотелиальной синтазы от уровня собственной секреции кислоты в желудке, а также от концентрации бикарбонатов в желудочном кровотоке. В работе также установлено, что влияние эндотелиальной NO-синтазы на удельную продукцию бикарбонатов в желудке частично зависит от активности ванилоидных рецепторов 1 типа (TRPV1), тогда как эффекты нейрональной синтазы являются TRPV1-независимыми.

Достоверность представленных результатов не вызывает сомнений, поскольку она обеспечена современным теоретическим и методическим уровнем работы, применением объективных экспериментальных методов и их адекватностью поставленным задачам, детальной проработкой дизайна

экспериментов, достаточной репрезентативностью выборок и большим объемом полученного фактического материала. Впервые в исследованиях адаптивной гастропротекции автор применил метод оценки секреции бикарбонатов в кислых растворах на основе одновременного измерения рН и парциального давления диоксида углерода в полостном желудочном перфузате, что позволило сделать приоритетные выводы о механизмах, связывающих секрецию кислоты и транспорт бикарбонатов на поверхность СОЖ.

Теоретическое значение работы состоит в расширении представлений об адаптивной гастропротекции благодаря новым данным о различной роли нейрональной и эндотелиальной изоформ NO-синтазы в формировании защитного бикарбонатного барьера и регуляции кровотока в желудке при слабой химической ирритации его слизистой оболочки, а также механизме взаимодействия внутрижелудочного транспорта бикарбонатов с эндогенной секрецией кислоты. Помимо этого, выявленное в работе влияние снижения объемного кровотока на усиление секреции бикарбонатов позволяет развить концепцию «барьера тканевого разведения», одно из положений теории адаптивной гастропротекции.

Практический интерес представляют полученные автором данные о зависимости продукции бикарбонатов в желудке (базальной и стимулированной ирритантами) от концентрации эндогенной кислоты, а также доказательства тесного взаимодействия нейрональной NO-синтазы и циклооксигеназы. Эти результаты важны для разработки более эффективных схем лечения эрозивных и язвенных поражений желудка с использованием ингибиторов протонной помпы и нестероидных противовоспалительных средств в сочетании с донорами оксида азота. Материалы диссертационной работы могут быть полезным дополнением к курсам преподавания физиологии пищеварительной системы, физиологии висцеральных систем и гастроэнтерологии.

Все результаты, представленные на защиту, получены лично В.А. Золотаревым или при его решающем участии. Полученные в работе данные соответствуют цели и задачам исследования, подвергнуты корректной статистической обработке. Результаты работы интерпретированы в соответствии с последними достижениями в соответствующей области науки. Положения, выносимые на защиту, представляются обоснованными и в достаточной мере аргументированными, они подкреплены конкретными результатами, полученными в ходе выполнения отдельных фрагментов исследования. Выводы соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из экспериментальных данных и согласуются с положениями, выносимыми на защиту. В целом представленная работа соответствует специальности 1.5.5 - физиология человека и животных по биологическим наукам.

Основные результаты опубликованы в 22 статьях в журналах, рекомендованных ВАК (16 оригинальных и 6 в переводе) и в 30 материалах конференций. Автореферат отражает содержание работы и может быть опубликован. В результате ознакомления с диссертацией и авторефератом члены комиссии пришли к заключению о том, что текст диссертации, размещенный на сайте ФГБУН Институт физиологии им И.П. Павлова РАН, и бумажный вариант диссертации, представленный в диссертационный совет, идентичны, а диссертационная работа соответствует профилю Диссертационного совета (24.1.137.01).

В качестве официальных оппонентов предлагаются:

Гриневич Владимир Борисович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. Ул. Академика Лебедева, дом 6, Санкт-Петербург, 194044; E-mail: grinevich_vb@mail.ru.

Тюренков Иван Николаевич, д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой фармакологии и фармации Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, руководитель отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии Научного центра инновационных лекарственных средств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. 400087 г. Волгоград, ул. Новороссийская дом 39; e-mail: fibfuv@mail.ru

Пасечников Виктор Дмитриевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом диетологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, 355017, Ставропольский край, Ставрополь, Мира д. 310; E-mail: passetchnikov@mail.ru.

Предлагается направить работу Золотарева В.А. «Нитрергические механизмы гастропротекции в условиях ирритации слизистой оболочки желудка» на отзыв ведущего учреждения в Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации на Кафедру физиологии нормальной; 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, корпус № 30.

Предлагается следующий список специалистов, которым необходимо направить автореферат в дополнение к основному списку рассылки:

1	Коротько Геннадий Феодосиевич, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки Узбекистана и Кубани, лауреат премии Правительства	научный консультант Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Краевая клиническая больница №2" г. Краснодара; 350012 ул. Красных Партизан, 6/2, Краснодар, Краснодарский край.
---	---	---

	России; korotko@rambler.ru	
2	Марьянович Александр Тимурович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии; atm52@mail.ru	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Северо-западный государственный университет им. И.И. Мечникова; 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47
3	Саблин Олег Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, врач высшей квалификационной категории, заведующий отделением терапии и профпатологии; gastroleg@yandex.ru	Федеральное государственное бюджетное учреждение Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России; 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2.
4	Афонин Борис Васильевич, кандидат медицинских наук, заместитель заведующего отделом питания, гастроэнтерологии и гигиенического контроля физических факторов среды обитания; afonin@imbp.ru	Институт медико-биологических проблем Российской академии наук (ИМБП РАН), г. Москва. 76-А Хорошевское шоссе, 123007, Москва, Россия
5	Шемеровский Константин Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней; constshem @ yandex.ru	Частное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский медико-социальный институт; 195271, Россия, Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, д. 72а.
6	Юров Андрей Юрьевич – кандидат биологических наук, доцент; ayroot@mail.ru	Кафедра нормальной физиологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской федерации. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.
7	Морозов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор; moroz38@gmail.com	зав. Лабораторией патоморфологии вирусных инфекций ФГБУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им.

		М.П. Чумакова РАМН; 142782, Москва, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе
8	Самсонов Алексей Андреевич, доктор медицинских наук, профессор; aleksey.samsonov@gmail.com	Профессор Кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1