

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертационную работу Дубовика Дмитрия Сергеевича на тему «Патогенетические механизмы нарушения функции пилорического сфинктера у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

### **Актуальность**

Диссертационная работа Д.С. Дубовика посвящена актуальной проблеме патологической физиологии – установлению патогенетических механизмов дисмоторики пилорического сфинктера у пациентов с очаговым и диффузным поражением слизистой оболочки желудка. Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) — одна из самых распространенных патологий верхних отделов желудочно-кишечного тракта, по данным разных источников, данное нарушение занимает 50-90% от всех заболеваний ЖКТ. Более того, за последние годы прослеживается рост количества заболевших. У пациентов с дуоденогастральным рефлюксом нередко также диагностируется хронический гастрит, в том числе рефлюкс-гастрит типа С, щелочной гастрит, язвенная болезнь желудка, функциональная диспепсия, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и ГЭРБ, пищевод Барретта, дуоденостаз, дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром, рак желудка и целый ряд других заболеваний.

Одной из причин ДГР является антродуоденальная дисмоторика — при которой координация между пилорическим и антральным отделом желудка и двенадцатиперстной кишкой нарушается, что влияет на направление движения дуоденального содержимого.

В доступных источниках литературы подробно освещаются вопросы

многоуровневой регуляции двигательной активности миоцитов стенки желудка, двенадцатиперстной кишки. Патогенетические механизмы нарушения сократительной функции гладких миоцитов пилорического сфинктера, лежащие в основе дуоденогастрального рефлюкса, остаются малоизученными, поскольку отсутствуют данные о закономерностях нейро-гуморальной регуляции и моторики сфинктера у здоровых лиц. Имеющиеся единичные работы, посвященные физиологическим свойствам гладкомышечных клеток пилорического сфинктера, выполнены на экспериментальном материале в условиях *in vitro*, а полученные в них результаты невозможно экстраполировать на организм человека.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа Д.С. Дубовика построена по традиционной схеме и состоит из следующих разделов: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, анализ и обобщение результатов, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы. Материалы результатов собственных исследований представлены в четырех главах. Объем диссертации составляет 156 страниц компьютерного текста, содержит 16 таблиц и 32 рисунка. Список литературы содержит 223 источника (22 кириллицей, 201 латиницей).

Во введении Д.С. Дубовик приводит данные из современных источников литературы о высокой распространенности дуоденогастрального рефлюкса - у 70% пациентов с диспептическими жалобами, а также в 45-100% случаев при хронических заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки. Автор, опираясь на строение функциональной системы регуляции моторной активности желудочно-кишечного тракта, формулирует возможные патогенетические механизмы антродуоденальной дискоординации и развития дуоденогастрального рефлюкса: (1) нарушения афферентных рецепторных сигналов, обусловленных изменением

кислотности желудочного сока, секреции гастроинтестинальных гормонов обсемененностью *Helicobacter pylori*, (2) ассоциативной роли интерстициальных клеток Кахала в реализации эфферентных связей между вегетативной нервной системой и миоцитами сфинктера. Данные патогенетические механизмы дуоденогастрального рефлюкса при развитии рефлюкс-гастрита остаются малоизученными, а их расшифровка является актуальной задачей современной патологической физиологии.

**Глава I** посвящена детальному анализу современных сведений о физиологических механизмах регуляции моторики органов желудочно-кишечного тракта. Обсуждена роль желудочно-кишечных рефлексов в контроле пищеварительных реакций и участие энтеральной нервной системы. Что касается регуляции моторной активности среднего отдела пищеварительной трубки, то в последнее время чаще всего исследуется влияние нейромедиаторов и биологически активных веществ на интраорганные и внеорганные нейроны энтеральной нервной системы, контролирующие запуск перистальтических рефлексов. При этом нервные механизмы регуляции гладких миоцитов пилорического сфинктера полностью не расшифрованы, постулируется лишь участие в механо- и хеморецепторов слизистой оболочки антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки в цикле «открытый – закрытый» сфинктер.

Многочисленные работы по изучению роли дисфункции вегетативной нервной системы у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта в основном посвящены исследованию взаимосвязи показателей вегетативного гомеостаза с частотой возникновения хронических гастроэнтерологических заболеваний, инфекцией *Helicobacter pylori*, нарушениями микроциркуляции, секреции слизи, соляной кислоты и бикарбонатов.

При исследовании гуморальной регуляции органов желудочно-кишечного тракта объектом изучения являются источники паракринных регуляторов (энтероэндокринные, нервные и др. клетки), секреторная функция желудка и кишечника, их перистальтика, тогда как исследований с

детальным анализом механизмов гуморального контроля моторики сфинктеров желудка в доступной литературе не обнаружено.

Автором освещены возможные механизмы взаимодействия нервных и гуморальных звеньев регуляции двигательной функции гладких миоцитов пилорического сфинктера, а также функциональные показатели, которые могут быть использованы для совершенствования ранней диагностики и прогноза клинико-патоморфологических вариантов течения рефлюкс-гастрита, мониторинга лечения пациентов с дуоденогастральным рефлюксом.

**В главе II «Материалы и методы исследований»** представлены характеристика групп обследованных пациентов, дизайн исследования и методы исследования. Работа состоит из трех этапов исследования, каждый из которых выполнен в соответствии с формулировкой той или иной задачи.

В данной главе подробно представлена характеристика обследованных пациентов, критерии их включения и исключения в группы наблюдения, клинико-инструментальные методы диагностики формы рефлюкс-гастрита, изложена методика расчета вегетативного индекса Кердо, оценки рН содержимого желудка в фундальном и антральном отделах желудка и расчет градиента ощелачивания желудочного сока, техника определения *in vitro* активности серотониновых и простагландиновых рецепторов тромбоцитов, исследование уровня ионизированного кальция, а также определение линейных размеров пилорического сфинктера. Для проведения статистического анализа результатов автор использовал лицензионный пакет прикладных программ MedStat. Анализ данных включал в себя оценку их распределения на нормальность, межгрупповых различий количественных показателей, корреляционный анализ. Данная часть диссертационной работы Д.С. Дубовика изложена достаточно подробно и, при необходимости, все описываемые методы могут быть воспроизведены другими исследователями.

В части **Результаты и обсуждение**, которая содержит 4 главы результатов собственного исследования, изложены все этапы работы и выполнены все поставленные перед исследователем задачи. Все

использованные подходы были адекватны поставленным задачам. Диссертантом приведено корректное обсуждение полученных результатов.

В главе III описано состояние вегетативного статуса у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом на надсегментарном и сегментарном уровнях регуляции. Представлены результаты оценки вегетативного тонуса по значениям индекса Кердо у пациентов с различными вариантами поражения слизистой оболочки желудка и тонусом парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы. Продемонстрированы диагностические возможности оценки вегетативной реактивности путем индукции условнорефлекторной реакции слюноотделения, контролируемой вагусным нервным центром. Отражены результаты оценки сегментарного уровня нервной регуляции моторной активности пилорического сфинктера путем анализа изменений его линейных размеров в фазу сокращения и прохождения перистальтической волны.

В главе IV автором установлены особенности гуморальных механизмов контроля функционального состояния пилорического сфинктера у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом. Выявлены специфические изменения чувствительности серотониновых и простагландиновых рецепторов тромбоцитов, уровня ионизированного кальция, pH желудочного сока и обсеменность *Helicobacter pylori*, а также продемонстрирована их взаимосвязь с показателями моторной активности сфинктера.

В главе V описаны аналогичные изменения рецепторного аппарата тромбоцитов, плазменного уровня ионов кальция, pH и степени инфицирования *H.pylori* в сопоставлении с реактивностью миоцитов пилорического сфинктера у пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом.

В главе VI, исходя из концепции многоуровневой регуляции, на основе результатов корреляционного анализа изученных показателей у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом при диффузном и очаговом поражении

слизистой оболочки желудка установлены ведущие патогенетические нейро-гуморальные механизмы нарушения антродуоденальной координации.

В разделе «Анализ и обобщение результатов исследования» автор сопоставил все выявленные патогенетические механизмы дисмоторики пилорического сфинктера в рамках единой концепции патогенеза дуоденогастрального рефлюкса, используя в их трактовке новейшие научные сведения. Основываясь на установленных зарубежными учеными данных о взаимосвязи физиологических эффектов нейромедиаторов, гормонов энтеральной системы, вазомодуляторов с локальными свойствами слизистой оболочки желудка, выявлены компенсаторные защитные механизмы и их роль в формировании рефлюкс-гастрита. На основе полученных результатов разработана схема патогенеза дисмоторики пилорического сфинктера у пациентов с рефлюкс-гастритом при различном характере поражения слизистой оболочки желудка.

Выводы работы не вызывают сомнения, научно обоснованы, полностью отражают решение поставленных задач, изложены лаконично, четко и аргументированы цифровыми данными. Краткое содержание работы в достаточной степени отражено в автореферате.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертации впервые изучены особенности патогенетических механизмов нарушения различных звеньев регуляции моторики пилорического сфинктера (парасимпатического, гуморального, миогенного), имеющих важное значение в антродуоденальной координации. Проведенное исследование позволило установить информативность оценки условнорефлекторной реактивности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, а также продемонстрировать роль рецепторов серотонина, простагландина  $E_2$  и вазоинтестинального пептида,

ионов кальция в реализации локального контроля тонуса пилорического сфинктера. Выявлены индивидуальные различия нейрогуморальных патогенетических механизмов дуоденогастрального рефлюкса у пациентов с диффузным и очаговым рефлюкс-гастритом, обусловленные включением компенсаторных мукозальных механизмов в ответ на инфицированность *H.pylori* и изменения внутрижелудочной рН. Впервые на основе корреляционного анализа систематизированы и обобщены особенности патогенетических механизмов дисмоторики пилорического сфинктера.

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

Положения и выводы диссертации аргументированы и подтверждены конкретным фактическим материалом.

Основную группу составили 52 мужчины и 112 женщин отделений гастроэнтерологии и терапии Донецкого клинического территориального медицинского объединения (средней возраст  $52,71 \pm 9,65$  лет), у которых при фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) был выявлены признаки дуоденогастрального рефлюкса и гастрита, отсутствовали в анамнезе операции на органах ЖКТ и гепатобилиарной зоны. Объем выборки составляет 164 пациента, что соответствует рекомендациям, полученным расчетным путем

Распределение больных по группам осуществлялось с учетом клинических данных и результатов ФЭГДС, позволявшей осуществлять визуальную оценку слизистой оболочки желудка и получать желудочное содержимое в трех отделах желудка (теле, фундальном и антральном) для определения его рН. Степень инфицированности *H.pylori* оценивали по результатам уреазного теста, чувствительность которого составляет 91%, специфичность — 100% (Сапожников В Г, 2003). Клинико-инструментальные исследования выполняли на момент поступления в клинику (до назначения специфического лечения).

Внутрижелудочную рН-метрию осуществляли микропроцессорным ацидогастрометром «АГМ-03» (АГМ-МП-03-1 фирмы НПП «Исток-Система»). Кроме оценки первичных показателей рН желудочного содержимого, согласно рекомендациям И.Ю.Колесниковой (2009) проводили расчет «градиента ощелачивания», как выраженная в процентах разность значений антрального и фундального рН, отнесенная к рН тела желудка. Все полученные результаты статистически обрабатывались на персональном компьютере с использованием прикладной программы MedStat путем расчета средней арифметической признака ( $M$ ) или ее медианы ( $Me$ ) и соответствующей стандартной погрешности ( $m$ ). Достоверность различий средних значений оценивалась по  $t$ -критерию Стьюдента. Для выяснения степени взаимосвязи между изучаемыми показателями использовался корреляционный анализ по Пирсону (с вычислением коэффициента корреляции  $r$  и оценкой его значимости  $p$ ).

Вегетативную реактивность оценивали путем воздействия на рефлексогенные зоны слизистой оболочки ротовой полости с последующим определением концентрации белка в слюне с помощью биуретового метода. Состояние сегментарного отдела вегетативной регуляции оценивали по изменению линейных размеров (диаметра) антрального сфинктера при ФЭГДС в фазу сокращения и прохождения перистальтической волны, отражающей полноценность его двигательной функции.

Исследовали агрегацию тромбоцитов с агонистами серотониновых и простагландиновых рецепторов. Функциональные эффекты гистамина и вазоинтестинального пептида (ВИП) оценивали путем сравнительного исследования моторной активности пилорического сфинктера у пациентов до и спустя 12 ч после однократного приема.

Аппаратура, с помощью которой проводились исследования, ежегодно проходила метрологический контроль.

Полученные результаты исследования отражены в исходных и сводных таблицах.



Научные положения, выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертационной работе, являются вполне обоснованными и достоверными.

#### **Личный вклад соискателя.**

Автором совместно с научным консультантом разработана концепция работы и дизайн исследования. Соискателем самостоятельно проанализирован клинический материал по теме исследования за 3 года наблюдения больных с рефлюк-гастритом базе Университетской клиники и диагностического центра Донецкого клинического территориального медицинского объединения. Проведен обзор литературы и патентный поиск по данной проблеме, изучены и проанализированы результаты эндоскопических, цитологических, биохимических методов исследования у пациентов с диффузным и очаговым рефлюкс-гастритом, обусловленном дуоденогастральным рефлюксом. Соискатель самостоятельно провел исследования, их статистическую обработку. Совместно с научным консультантом провел интерпретацию полученных данных на этапах лечения, установил закономерности и особенности патогенеза дисмоторики пилорического сфинктера у пациентов с рефлюкс-гастритом при различном характере поражения слизистой оболочки желудка.

Приведенные в работе данные получены в результате самостоятельно выполненных клинических исследований, а также при соучастии в проведении цитологических, биохимических и инструментальных исследований. Автором самостоятельно проведен анализ полученного практического материала, сформулированы выводы и выполнено написание работы. В научных трудах, опубликованных в соавторстве, диссертанту принадлежит большая часть выполненной работы. Участие соавторов публикаций заключалась в консультативной помощи и проведении лечебного процесса.

Соискателем в настоящем исследовании не были использованы результаты и идеи соавторов публикаций.

#### **Апробация результатов диссертации.**

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на: на XI Международной научно-практической интернет конференции «Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты» (Донецк, 2020), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (Донецк, 2020), I и II республиканских научно-практических конференций с международным участием «Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения COVID-19-инфекции, особенности медицинского образования в период пандемии» (Донецк, 2020,2021), VII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (Нижний Новгород, 2021).

**Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных трудах и автореферате.**

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе пять статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК (из них одна – без соавторов), пять тезисов в материалах научно-практических конференций, форумов.

Достоверность полученных результатов диссертация Дубовика Д.С. доказывается представленными материалами, обработанными с использованием адекватных методов статистического анализа данных. Выводы работы обоснованы и достоверны, соответствуют поставленной цели и задачам исследования, базируются на анализе достаточного количества материала с применением современных методов исследования.

Автореферат логично структурирован. Отражает основное содержание диссертации и соответствует ее основным положениям и выводам.

**Замечания по работе:**

Существенных замечаний по содержанию диссертации нет. Работа написана литературным русским языком, количество ошибок минимально. В качестве пожелания, хотелось бы попросить в будущем продолжить работу и

сопоставить полученные диссертантом данные с электрофизиологическими показателями органов желудочно-кишечного тракта.

В качестве дискуссионных вопросов хотелось бы обсудить следующие:

1. Была ли учтена длительность существования дуоденогастрального рефлюкса у обследованных пациентов?

2. Объясните механизмы реализации модулирующего эффекта тримедата на моторику органов желудочно-кишечного тракта.

3. Какие направления патогенетической коррекции могут быть предложены для повышения эффективности лечения пациентов с рефлекс-гастритом?

### **Заключение**

Диссертационная работа Дубовика Д.С. построена и оформлена стандартным образом и полностью по объему и содержанию соответствует требованиям ВАК МинОбрНауки Донецкой Народной Республики, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Д.С. Дубовиком выполнена большая по фактическому материалу, актуальная в концептуальном плане и важная в фундаментальном и прикладном аспекте работа, которая уточняет нервные и гуморальные звенья регуляции и патогенетические механизмы нарушения моторной активности миоцитов пилорического сфинктера, проявляющейся дуоденогастральным рефлюксом у пациентов с рефлюкс-гастритами. Выводы диссертационной работы полностью соответствуют полученным данным и являются важными в расшифровке патогенеза дисмоторики сфинктеров пищеварительной системы. Сформулированные диссертантом основные положения работы и выводы открывают перспективы для дальнейшего выполнения серии фундаментальных и клинических исследований.

Работа Дубовика Дмитрия Сергеевича «Патогенетические механизмы нарушения функции пилорического сфинктера у пациентов с


дуоденогастральным рефлюксом» является самостоятельным законченным научным исследованием и полностью отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Медицинской академии имени

С. И. Георгиевского, заведующий отделением хирургии №2 Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени

В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.03.03), профессор, лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники, академик РАЕ



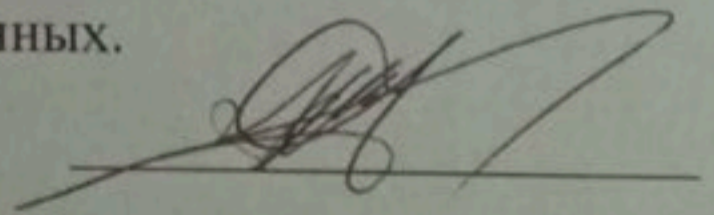
В. Ю. Михайличенко

Телефон (3652) 55-49-11

Электронный адрес [office@csmu.strace.ru](mailto:office@csmu.strace.ru)

Почтовый адрес: Российская Федерация, Республика Крым,  
295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

Официальный оппонент д.мед.н., профессор В.Ю. Михайличенко согласен на автоматизированную обработку персональных данных.



Подпись профессора В.Ю. Михайличенко заверяю

Проректор по научной деятельности ФГАОУ ВО «КФУ  
им. В.И. Вернадского», профессор



Кубышкин А.В.