

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника отдела физиотерапии и рефлексотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Кончуговой Татьяны Венедиктовны на диссертационную работу Блюменкранца Алексея Эдгардовича на тему: «Применение питьевых минеральных вод Кукинского месторождения для коррекции постваготомических метаболических нарушений (экспериментально-клиническое исследование)» по специальности: 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

### Актуальность темы диссертации

Одной из важных проблем восстановительной медицины является изучение механизмов действия природных лечебных факторов при различных патологических состояниях и заболеваниях, в том числе гастроэнтерологического профиля. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в настоящее время остается одним из самых распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. За последние 10-15 лет отмечается устойчивая тенденция к снижению числа плановых операций по поводу неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, что связано с безусловным успехом консервативной терапии данной патологии. Однако, несмотря на это, возросло число операций, выполняемых по экстренным показаниям в связи с перфорацией язвы или язвенным кровотечением. При этом органосохраняющие операции у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, в частности, селективная проксимальная ваготомия, являются патогенетически обоснованными. С другой стороны, в результате парасимпатической денервации желудка меняется архитектура процессов пищеварения, что может приводить к появлению различных

вариантов постваготомических расстройств, включая системные нарушения в гормональной регуляции метаболических реакций. В частности, отмечается снижение активности энтероинсулярных взаимосвязей на фоне уменьшения секреции инсулина в раннюю фазу орального глюкозотолерантного теста, что провоцирует увеличение алиментарной гипергликемии.

Формирование постваготомических метаболических нарушений, затрагивающих обмен углеводов и липидов, требует поиска эффективных и безопасных методов коррекции патогенетических механизмов, лежащих в основе его развития. Конкретным решением данной проблемы выступает сформированная за последние 30 лет методология питьевого применения минеральных вод, давно и успешно применяющихся для коррекции обменных нарушений, патогенетически связанных с сахарным диабетом II типа и метаболическим синдромом.

В этой связи обоснование возможности применения минеральной воды Кукинского месторождения Читинской области для коррекции метаболических нарушений при постваготомическом синдроме с учетом механизма ее лечебно-профилактического действия является весьма актуальной научной задачей.

### **Научная новизна и достоверность полученных результатов**

Научная новизна исследования определяется углубленным изучением механизмов формирования нарушений в инсулиновой регуляции обмена глюкозы за счет угнетения энтероинсулярных гормональных взаимосвязей при двухсторонней поддиафрагмальной ваготомии у лабораторных животных, а также анализом эффектов питьевого применения минеральной воды Кукинского месторождения. Впервые установлено стимулирующее влияние этого лечебного природного ресурса на продукцию глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, обладающего выраженным инсулинстимулирующим действием, а также усиление процессов приспособления организма к постваготомическому состоянию в системе инсулиновой регуляции обмена веществ.

Диссертантом установлено, что развитие постваготомического синдрома сопровождается нарушениями углеводного обмена по диабетическому типу с формированием инсулинорезистентности, что в совокупности с изменениями в обмене липидов напоминает метаболический синдром.

Автором доказано, что минеральная вода Кукинского месторождения при внутреннем приеме активирует секрецию инсулина в раннюю фазу пищеварительного цикла, что на фоне возросшего уровня гастрина и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида вызывает нормализацию обмена веществ. При этом эффективность курсового применения питьевой бальнеотерапии значительно выше при раннем включении минеральной воды в программу реабилитации пациентов с постваготомическими метаболическими нарушениями.

Соискателем проведена оценка результатов исследования в отдаленном периоде, позволившая установить преимущества питьевого применения минеральной воды Кукинского месторождения в первый месяц после парасимпатической денервации желудка.

Достоверность полученных в диссертации результатов определяется достаточным объемом исследований, их корректной и углубленной математической обработкой с использованием современных вычислительных методов.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе**

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертационном исследовании, определяется достаточным объемом первичных данных (209 белых крысах линии Вистар и 122 пациента), адекватным выбором математического аппарата для статистической обработки результатов, положительным клиническим эффектом при питьевом применении минеральной воды, подтвержденным объективными методами на основе использования принципов доказательной медицины. Структура

изложения результатов исследования соответствует сформулированной цели и поставленным задачам. Избранные автором методы исследования многочисленны, современны, информативны. Выводы и практические рекомендации достаточно полно отражают результаты выполненного исследования.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из которых 6 в рецензируемых ВАК изданиях. Материалы диссертации были доложены профессиональному сообществу на четырех международных и российских форумах и конференциях.

Таким образом, обоснованность научных положений, **выводов** и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, не вызывает сомнений.

#### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению диссертации**

Структура диссертационного исследования Блюменкранца А.Э. соответствует ГОСТ Р 7.011-2011 и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, **выводы**, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и список литературы, представленный 175 отечественными и 62 зарубежными источниками. Диссертация содержит 20 таблиц и 14 рисунков, изложена на 156 стр. Обращает на себя внимание соблюдение принципа внутреннего единства при изложении материалов диссертационного исследования, что проявилось в едином методологическом подходе, целевой направленности работы, наличии связей результатов между собой, а также в **соответствии** задач и выводов основным положениям, выносимым на защиту. Все это в целом указывает на законченность **диссертации** как научной работы.

Во введении соискатель кратко, но информативно осветил актуальность проблемы, обосновал целесообразность применения питьевых минеральных вод, сформулировал научную новизну и практическую значимость своего

исследования, представил положения, выносимые на защиту. Цель исследования и задачи конкретны, хорошо сформулированы.

Первая глава посвящена обзору литературы по проблеме диссертационного исследования. В ней соискатель подробно остановился на рассмотрении технологии селективной проксимальной ваготомии как метода лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, а также на механизмах развития постваготомических осложнений с акцентом на нарушениях эндокринной регуляции обмена веществ. Убедительно представлены факты, отражающие современные представления о механизмах лечебного действия питьевого применения минеральной воды. В целом, эта глава дает полное представление о проблемных вопросах, решению которых посвящено диссертационное исследование.

Содержание второй главы «Материалы и методы исследования» отражает современные методические подходы к решению поставленных задач и содержит полную информацию о дизайне (структуре), методах и объемах исследования. Экспериментальная часть исследования была выполнена на 209 белых крысах линии Вистар, в рамках клинического раздела диссертации было обследовано 122 пациента после селективной проксимальной ваготомии, выполненной по поводу развившихся осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В рамках данной главы представлены экспериментальные и клинические методы, используемые при обследовании пациентов, подробно изложены определяемые биохимические и психофункциональные показатели, позволяющие объективизировать эффективность проводимой реабилитации пациентов с постваготомическими метаболическими нарушениями. В целом, автором использован широкий арсенал клинико-инструментальных, функциональных, лабораторных и биохимических методов исследования, позволяющий с доказательных позиций оценить эффективность питьевого применения минеральной воды Кукинского месторождения при развитии постваготомических нарушений метаболизма. Методы математической статистики, использованные

соискателем, включают параметрические и непараметрические критерии, а также корреляционный анализ.

Третья глава посвящена изложению результатов экспериментального исследования, проведенного на 209 белых крысах линии Вистар. Данная часть диссертационного исследования предусматривала 2 этапа. На первом этапе была выполнена комплексная оценка состояния животных с экспериментальной гастродуоденальной язвой и последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией. Второй этап предусматривал изучение механизма влияния питьевого применения минеральной воды Кукинского месторождения при однократном приеме у интактных животных, а также при курсовом приеме на модели экспериментальной гастродуоденальной язвы и последующей двухсторонней поддиафрагмальной ваготомией. Установлено, что большая роль в нарушении метаболических реакций после ваготомии принадлежит нарушению согласованных взаимодействий гормонов желудка, кишечника и инсулярного аппарата поджелудочной железы. Выявлено, что торможение активности энтероинсулярной оси провоцирует нарушение глюкозной толерантности – алиментарная гипергликемия приобретает диабетоподобный характер. Кроме того, по косвенным признакам у лабораторных животных развиваются явления инсулинорезистентности, что может инициировать развитие метаболического синдрома. В полной мере эти патологические реакции развиваются в отдаленном периоде после ваготомии.

В четвертой главе представлены результаты клинического исследования, выполненного с участием 122 пациента с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, которым проводили селективную проксимальную ваготомию по поводу осложнения заболевания. Данная глава содержит пять направлений исследований.

В рамках первого направления дана оценка состоянию гормонального статуса и метаболических маркеров после селективной проксимальной ваготомии. Установлено, что ваготомия инициирует существенную перестройку секреции гормонов гастроэнтеропанкреатической эндокринной

системы в виде значительного увеличения продукции гастрина, глюкагона и кортизола при менее выраженном повышении уровня инсулина в крови и снижении ГИП на фоне нарушения углеводного обмена и развитии дислипидемии.

Второе направление проведенного исследования было нацелено на оценку переносимости пациентами перорального глюкозотолерантного теста в различные сроки после селективной проксимальной ваготомии. Установлено, что в первые недели после операции отмечалось усиление гипергликемической реакции, развивающейся на фоне достоверного снижения продукции инсулина в раннюю фазу реакции на пероральное введение глюкозы. Через 1 год после ваготомии отмечено усиление глюкозной толерантности, которая ассоциировалась с увеличением ранней фазы секреции инсулина. Установленные факты послужили основой для изучения механизмов влияния минеральной воды забайкальского региона.

Третье направление исследования было посвящено изучению механизмов влияния однократного внутреннего приема минеральной воды Кукинского месторождения. Было показано, что однократный внутренний прием минеральной воды у здоровых добровольцев и у пациентов после селективной проксимальной ваготомии оказывает инсулинстимулирующее действие. Автор пришел к заключению, что поскольку ранняя фаза секреции инсулина в пищеварительный период является основным фактором, лимитирующим развитие алиментарной гипергликемии, то курсовой внутренний прием минеральной воды способен оказать профилактическое действие на развивающиеся после ваготомии нарушения метаболических реакций

Результаты четвертого направления исследований позволили оценить влияние курсового приема минеральной воды Кукинского месторождения на состояние пациентов после селективной проксимальной ваготомии. На основании полученных данных сделан вывод об том, что внутренний прием минеральной воды выступает достаточно эффективным компонентом

комплексной коррекции постваготомических нарушений метаболизма, обусловленных изменениями в системе инсулиновой регуляции обменных реакций.

Оценка отдаленных результатов применения минеральной воды у пациентов с постваготомическими нарушениями, составляющих содержание пятого направления исследований, позволила соискателю прийти к выводу о том, что более выраженные положительные сдвиги, выявляемые по динамике психофункционального состояния пациентов, наблюдаются в том случае, если курсовое питьевое использование минеральной воды Кукинского месторождения начинался в раннем периоде формирования постваготомических осложнений.

В заключении автору удачно ассимилировал результаты своих исследований с данными литературы, что лишний раз свидетельствует о научной зрелости соискателя. Выводы и практические рекомендации написаны содержательно и полностью отражают теоретические и практические достижения работы.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов диссертационного исследования**

Значимость для науки полученных автором результатов состоит в расширении существующих представлений о влиянии ваготомии на обмен веществ и его гормональную регуляцию, что определяет новые возможности для применения питьевых минеральных вод, обладающих способностью активировать энтероинсулярную ось и корригировать уровень гликемии и липидный профиль крови.

Практическая значимость исследования определяется доказанной клинической эффективностью предложенного метода реабилитации больных с селективной проксимальной ваготомией по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Разработанная технология питьевого применения минеральной воды Кукинского месторождения позволяет уменьшить постваготомические нарушения обмена углеводов и липидов за счет



активизации гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы при курсовом приеме минеральной воды. При этом она не оказывает побочных эффектов, алгоритм ее применения прост и она финансово доступна для всех пациентов.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат изложен на 24 страницах, он в полном объеме отражает основные результаты, положения, и содержание диссертационного исследования в целом.

### **Личный вклад автора**

Соискатель самостоятельно определил основные направления диссертационного исследования, подготовил обзор литературы с использованием данных отечественных и зарубежных авторов, выполнил экспериментальный блок исследований. Он принимал непосредственное участие при проведении пациентам селективной проксимальной ваготомии у пациентов по поводу обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В послеоперационном периоде автором были сформированы основные группы пациентов, для которых он организовал проведение биохимических и гормональных исследований, а также контролировал состояние пациентов в отдаленном периоде. Соискателем был собран массив первичных результатов, проведен статистический анализ, сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации, определены перспективы дальнейшей разработки темы, подготовлены и опубликованы статьи по теме диссертации. Полученные результаты внедрены соискателем в клиническую и педагогическую практику.

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

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в ряде лечебно-профилактических учреждений Забайкальского края при проведении реабилитационных мероприятий пациентам после перенесенной

селективной проксимальной ваготомии. Дополнительно результаты выполненного исследования могут использоваться в рамках реализации программ профессиональной переподготовки на кафедрах госпитальной хирургии, патологической физиологии и восстановительной медицины Читинской государственной медицинской академии.

### **Замечания и недостатки**

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Однако, оценивая в целом диссертационное исследование положительно, хотелось бы узнать мнение автора по следующим вопросам:

1. Какое дополнительное лечение получали пациенты с постваготомическими нарушениями обмена веществ в рамках вашего исследования?

2. Какова общая ситуация с выполнением селективной проксимальной ваготомии при проведении хирургического лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в Забайкальской крае за последние 4 года?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Блюменкранца Алексея Эдгардовича на тему: «Применение питьевых минеральных вод Кукинского месторождения для коррекции постваготомических метаболических нарушений (экспериментально-клиническое исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, является законченной научно-квалифицированной работой, которая содержит новое решение актуальной научной задачи по разработке метода коррекции метаболических нарушений у пациентов после селективной проксимальной ваготомии, основанного на внутреннем приеме минеральной воды, активирующей эндокринную систему органов пищеварения.

Научная и практическая значимость исследования, высокий

методический уровень его выполнения, несомненная новизна полученных результатов позволяют сделать **вывод** о том, что диссертационная работа Блюменкранца А.Э. соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней и ученых званий», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г. «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор **заслуживает** присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия.

Оппонент

д.м.н., профессор,  
главный научный сотрудник  
отдела физиотерапии и рефлексотерапии  
ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России

  
Т.В. Кончугова

121099, г. Москва, ул. Новый Арбат, д.32

e-mail: nmicrk@nmicrk.ru

Тел. 7 (499) 277-01-08

Подпись д.м.н., профессора Кончуговой Т.В. заверяю  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России

  
И.С.С. Звз. к.м.н.

Б.В. Цайтлер

