

«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

2024 года



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Балботкиной Евгении Владимировны на тему: «Исследование роли глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции выделения воды и ионов натрия у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 1.5.5. Физиология человека и животных и 3.1.21. Педиатрия.

#### Актуальность темы диссертации

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) является одним из биологически активных веществ в организме, которые секретируют особые клетки желудочно-кишечного тракта в кровь в ответ на поступление пищи, они участвуют в регуляции глюкозозависимой секреции инсулина поджелудочной железой. Эти уникальные физиологически активные вещества получили название инкретины. В конце XX века они нашли применение в терапии сахарного диабета 2 типа. Первым представителем этой группы биологически активных веществ стал ингибирующий желудочный полипептид. В процессе последующих научных исследований

был выявлен другой инкретин ГПП-1. Его секреция осуществляется специализированными L-клетками дистальных отделов тонкой кишки в кровь после приема пищи. Отдельный пул данного пептида секретруется клетками центральной нервной системы и обладает местными эффектами. ГПП-1 не только стимулирует секрецию инсулина после приема пищи, но и пролиферацию клеток поджелудочной железы. Так же он обладает некоторыми эффектами обуславливающими анорексигенное влияние на организм. Показано, что ГПП-1 подавляет секрецию кислоты в желудке и эвакуацию содержимого из желудка в двенадцатиперстную кишку. Влияние ГПП-1 на центральную нервную систему связано с регуляцией аппетита, потребления пищи и воды. На основе использования инкретинов разработана терапия сахарного диабета 2 типа и ожирения. Помимо участия в регуляции углеводного обмена, ГПП-1 в организме оказывает нейропротективное и кардиопротективное действие, обсуждается возможная роль ГПП-1 в регуляции потребления воды и солей у животных и человека. Было показано, что инкретин и его миметики влияют на величину диуреза и натрийуреза у крыс. Вопрос о физиологических механизмах регуляции секреции ГПП-1 и его участии в поддержании водно-солевого гомеостаза остаются неизученными. В литературе отсутствуют данные об особенностях секреции ГПП-1 и его влиянии на состояние осмо- и ионорегулирующей функции почек у человека в зависимости от состояния водно-солевого баланса организма. Представляло интерес изучить состояние систем продукции ГПП-1 у детей при патологии отделов желудочно-кишечного тракта, в которых происходит секреция инкретина. Важно было сопоставить секрецию этого пептида у здоровых взрослых и детей. Очень слабо отражены данные об этом у детей при целиакии и хроническом гастродуодените – заболеваниях желудочно-кишечного тракта, имеющих потенциальное влияние на секрецию инкретина. Наконец, практически значимым является выявление физиологических условий, при которых реализуется действие инкретина в регуляции водно-солевого баланса в норме и при патологии и возможность

использования инкретиномиметиков в терапии нарушений как углеводного, так и водно-солевого обмена.

Таким образом, целевой замысел диссертационного исследования Е. В. Балботкиной, раскрывающийся в поставленных выше вопросах, является актуальным как для физиологии висцеральных систем, так и для клинических исследований в области педиатрии, нефрологии, гастроэнтерологии и эндокринологии.

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

Глубокий анализ проблемы участия ГПП-1 в регуляции водно-солевого гомеостаза на основании данных литературы и собственного исследовательского опыта позволил автору диссертации сформулировать обоснованное положение о роли ГПП-1 в каскадном механизме регуляции водно-солевого гомеостаза. Показано, что продление периода полужизни ГПП-1, циркулирующего в крови при блокаде активности фермента дипептидилпептидазы-4 ускоряет восстановление физико-химических параметров жидкостей внутренней среды, обеспечивающих осморегуляцию. Установлено, что стимулом секреции ГПП-1 служит растяжение желудка. Показан механизм изменения функции почек при действии ГПП-1. Эти экспериментальные данные имеют важное клиническое значение, они показали участие инкретина в осморегуляции и обеспечении водно-солевого гомеостаза у здоровых детей и взрослых, а также позволили установить нарушение секреции ГПП-1 и зависимой от него осморегулирующей функции почек при ряде форм патологии желудочно-кишечного тракта (целиакция, хронический гастродуоденит), что имеет значение в педиатрии.

В целом, анализируя текст диссертации и автореферата, можно заключить, что реализация этих положений в диссертационном исследовании, выполненная с использованием современных методов исследования, с применением адекватных алгоритмов и вероятностно-

статистических методов, позволила автору установить механизм вовлечения ГПП-1 в осморегуляцию у взрослых и детей и нарушение этого механизма при заболеваниях, затрагивающих локус секреции исследуемого инкретина.

В представленном автором работы списке собственных публикаций по результатам исследования указаны 6 публикаций в рекомендованных ВАК журналах, из них 4 – статьи, включенные в международные базы данных (WoS - 1, Scopus - 4). Материалы диссертации докладывались на 12 всероссийских конференциях с международным участием. Диссертационная работа прошла экспертизу и получила грантовую поддержку в рамках 4 проектов (РФФИ – 2, РНФ – 2).

### **Научная новизна полученных результатов и сделанных выводов**

Научная новизна диссертационного исследования Е. В. Балботкиной не вызывает сомнений, автором впервые получены данные о стимуле секреции ГПП-1 и установлена последовательность реакций, лежащих в основе эффекта данного инкретина в почке. Получены приоритетные данные о функциональном значении ГПП-1 в водно-солевом гомеостазе: блокада вилдаглиптином ферментативного разрушения инкретина дольше сохраняет его интактным в крови, что ускоряет восстановление физико-химических параметров жидкостей внутренней среды после изменения водно-солевого обмена. Впервые показана клиническая значимость участия ГПП-1 в осморегуляции и стабилизации водно-солевого обмена у детей. При хроническом гастродуодените, сопровождающемся повреждением слизистой оболочки желудка, отсутствует прирост секреции ГПП-1 и снижено выведение воды почками в условиях функциональной пробы с водной нагрузкой. Важным является экспериментально подтвержденное положение о взаимосвязи гипогликемического и натрийуретического эффектов ГПП-1.

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

Вклад автора диссертации в фундаментальные представления о

механизмах поддержания водно-солевого баланса состоит в выявлении схемы неизвестного ранее безусловного рефлекса в системе водно-солевого гомеостаза у человека, который активируется приемом воды или пищи, стимулирует секрецию гормона желудочно-кишечного тракта ГПП-1, изменяет реабсорбцию жидкости в проксимальном сегменте нефрона. Были охарактеризованы важные для клиники особенности секреции ГПП-1 и осморегулирующей функции почек у детей с целиакией и хроническим гастродуоденитом.

В практическом отношении эти данные открывают перспективу для понимания патогенеза симптомов нарушения водно-солевого обмена при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей. Полученные результаты указывают на целесообразность диспансерного наблюдения взрослых пациентов, у которых в детском возрасте была выявлена отмеченная выше патология желудочно-кишечного тракта в связи с возможностью развития у них в последующем нарушений регуляции углеводного обмена (сахарный диабет). Исходя из данных проведенного исследования, в клинике следует учитывать способность ГПП-1 и препаратов, продлевающих его циркуляцию в кровотоке, влиять не только на углеводный обмен, но и на функции почек. В клинике следует учитывать, что инкретиномиметики, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (вилдаглиптин и др.) и препараты ГПП-1 могут оказывать влияние на углеводный и водно-солевой обмен.

### **Структура и содержание работы**

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 23 отечественных и 302 иностранных источника. Работа проиллюстрирована 29 таблицами и 29 рисунками.

Во Введении и в первой главе автор обосновывает актуальность работы, ставит цели и задачи, демонстрирует научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования. Автор раскрывает перспективу изучения физиологических эффектов ГПП-1 в отношении его влияния на углеводный обмен, и его участие в регуляции водно-солевого гомеостаза.

Во второй главе Е. В. Балботкина подробно описывает материалы и методы исследований, включая модификацию классического метода функциональных нагрузочных проб у исследованных животных и в клинике у обследованных пациентов различных возрастных групп. Обследование проведено с использованием иммуноферментного и биохимического анализа, осмо- и фотометрии.

В третьей главе автор исследования описывает полученные экспериментальные результаты, последовательно рассматривая сначала значение рецептора ГПП-1 в регуляции водно-солевого баланса, переходя затем к выявлению непосредственного стимула для секреции исследуемого пептида и механизму его влияния на отдельные сегменты канальцев почки. Отдельным этапом экспериментального анализа у автора является сравнительное исследование нативного гормона ГПП-1, защищенного от деградации в кровотоке, и его миметика эксенатида в стандартных условиях водно-солевого обмена и при использовании различных нагрузочных проб. Последующий раздел посвящен клинической части исследования, в ней автор рассматривает роль ГПП-1 в осморегуляции у человека, в частности у детей с патологией желудочно-кишечного тракта, связанной с секрецией ГПП-1. В заключительном разделе описания результатов исследования автор приводит данные анализа взаимосвязи влияния ГПП-1 на углеводный и водно-солевой обмен на основе обследования пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Завершающая диссертацию четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Автор на основе собственных результатов

постулирует, что секреция ГПП-1 стимулируется растяжением стенок желудка, что готовит организм к быстрому восстановлению параметров водно-солевого баланса до поступления пищи и воды в кишечник, а значит и до их всасывания в системный кровоток. Проведенное исследование обосновывает возможность регуляции функций проксимального канальца, которая считалась облигатной, нерегулируемой. Автор описывает новую роль ГПП-1 как регулятора проксимальной реабсорбции. Обсуждая полученные результаты, автор демонстрирует функциональное значение секреции ГПП-1 в кровь для поддержания водно-солевого гомеостаза. Автор считает, что продление времени циркуляции ГПП-1 в крови с помощью блокады разрушающих его ферментов или при использовании его миметика, защищенного от деградации, позволит ускорить восстановление физико-химических параметров жидкостей внутренней среды при осморегуляции. В работе показано, что патология желудочно-кишечного тракта, связанная с секрецией ГПП-1, приводит к задержке выведения избытка жидкости из организма у детей с целиакией и хроническим гастродуоденитом. В случае с целиакией секреция ГПП-1 сохранна, и нарушение водовыделительной функции почек у них может быть связано с замедлением всасывания воды в желудочно-кишечном тракте. Затрагивая вопрос плеiotропного влияния ГПП-1 в организме, автор представляет связь влияния пептида на углеводный обмен и его вклад в регуляцию поддержания водно-солевого баланса. После водной нагрузки или после нагрузки глюкозой выявлена связь регуляции гликемии и экскреции натрия почкой. Система инкретинов реагирует на гипергликемию таким образом, что чем больше снижается концентрации глюкозы в сыворотке крови, тем меньше проявляется натрийурез у пациентов с сахарным диабетом в ответ на введение миметика ГПП-1, эксенатида.

Выводы строго обоснованы, логично вытекают из полученных результатов, соответствуют вынесенным на защиту диссертации научным положениям и подтверждают их.

В автореферате в полной мере изложены полученные в ходе диссертационного исследования результаты, а также итоги обсуждения полученных данных, и сделанные на основании исследования выводы.

### **Замечания и вопросы по представленной диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по работе нет.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Е.В. Балботкиной на тему: «Исследование роли глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции выделения воды и ионов натрия у детей», является научно-квалификационной работой, обладает научной новизной, обоснованностью и достоверностью научных положений и выводов, теоретической и практической значимостью полученных результатов. Достоверность выводов и высокий уровень обоснованности гипотез обусловлены хорошо регламентированными экспериментальными условиями и адекватным выбором вероятностно-статистических методов анализа данных. Диссертация написана хорошим научным языком и адекватным образом иллюстрирована.

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 25.01.2024 г., № 62) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Балботкина Евгения Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 1.5.5. Физиология человека и животных и 3.1.21. Педиатрия.



Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры нормальной физиологии и кафедры детских болезней и неонатологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 302 от 14 мая 2024 года.

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

Минздрава России

д.м.н., доцент

В.И. Евлахов



Заведующий кафедрой детских болезней

с курсом неонатологии ФГБОУ ВО

«ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»

Минздрава России

д.м.н., профессор

А.С. Симаходский



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/